

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

332

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Paule GEFFROY, née ATCHAM

Née le 12 Novembre 1912, à l'île Maurice.

L'ASTHME HORMONO-SEXUEL

Président : M. CHIRAY, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Paule GEFFROY, née ATCHAM

Née le 12 Novembre 1912, à l'Île Maurice.

L'ASTHME HORMONO-SEXUEL

Président : M. CHIRAY, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
Hygiène et clinique de la première enfance	FIESSINGER.
Clinique des maladies des enfants	LOEPER.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	RATHERY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEREBoullet.
Clinique des maladies du système nerveux	NOBECOURT.
Clinique des maladies infectieuses	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN.
Clinique urologique	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements	CUNEO.
Clinique gynécologique	GOSSET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GREGOIRE.
Clinique thérapeutique médicale	LENORMANT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VELTER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique propédeutique	COUVELAIRE.
Clinique de la Tuberculose	JEANNIN.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	LEVY-SOLAL.
Clinique de cardiologie	MOCQUOT.
Clinique de neuro-chirurgie	OMBREDANNE.
Assistance Médico-sociale	HARVIER.
Professeurs sans chaire	LEMAITRE.
	Pierre Duval.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
	LAUBRY.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
RENARD	chirurgicale.
RICHET	Ophthalmologie.
SENEQUE	Physiologie
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie chirurgicale.
SUREAU	Pathologie médicale.
TURPIN	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie médicale.
	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.	
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
AJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
ULE		BROCQ	
THALA		CADENAT	
ABROL		FEY	
EVALLIER ..		GATELLIER	
NZELOT		de GAUDART	
VOIR		d'ALLAINES ..	
STINEL		LEVEUF	
ROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
AN		MOURE	
PREAU		QUENU	
ZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

Ce témoignage de ma reconnaissance et de mon attachement.

A MON MARI

Ce gage d'amitié et de tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

Leur affection fut pour moi le meilleur réconfort, certains jours difficiles.

A MES SŒURS

A ROGER ADAM

A GERARD

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHIRAY

Professeur d'Hydrologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Bichat

*Avec toute ma reconnaissance
pour l'honneur qu'il m'a fait
en acceptant de présider cette
thèse.*

A LA MÉMOIRE DE MON MAITRE
LE PROFESSEUR ANDRÉ HOVELACQUE

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI MOLLARD

Ancien Médecin des Sanatoriums d'Hauteville

Ancien Médecin Assistant à l'Hôpital Bichat

Médecin-Chef des Dispensaires de l'Office Public
d'Hygiène Sociale de la Seine

Cette thèse est sienne. En m'associant à ses travaux il m'a donné un témoignage de confiance pour lequel je ne saurais trop lui dire ma fierté, ma reconnaissance, et ma respectueuse amitié.

A MON MAITRE MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN

Médecin de l'Hôpital Bichat

Officier de la Légion d'Honneur

*Il fut toujours d'une grande
bienveillance à mon égard; qu'il
veuille bien accepter ma respec-
tueuse gratitude pour tout ce
que je lui dois.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

1933 MONSIEUR LE DOCTEUR PICOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LARDENNOIS
(*in memoriam*).

1934 MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-
LAVASTINE.

MONSIEUR LE DOCTEUR FREDET.

1935 MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN.

1936 MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT.

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL-LÉON KIND-
BERG.

1937 MONSIEUR LE DOCTEUR AUBOURG (*in me-
moriam*).

1938 MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN.

A MES CONFERENCIERS

MONSIEUR MAURICE DEROT

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR FÉLIX POILLEUX

Prosecteur à la Faculté de Médecine de Paris

MONSIEUR PIERRE SALLES

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

A MONSIEUR HUBERT MUTRICY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. MASCHAS

Ancien Interne des Hôpitaux

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

L'ASTHME HORMONO-SEXUEL

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Dire les rapports de l'asthme et des glandes endocrines, apparaît selon qu'on le veut, ou une banalité, ou une audace.

Banalité quand on voit que cette notion a déjà trouvé crédit au milieu du XIX^e siècle, qu'elle a été reprise avec des interprétations diverses jusqu'à nos jours; audace quand on se trouve opposé à l'autorité de certains auteurs pour lesquels aucun lien ne saurait être établi entre le fonctionnement endocrinien normal ou pathologique, et l'asthme.

Nous voudrions montrer que des corrélations certaines existent entre ce syndrome respiratoire, et les troubles hormono-glandulaires, parmi lesquels nous ne retiendrons dans ce travail, que les perturbations hormono-sexuelles; et que la connaissance de ces rapports n'a pas qu'un inté-

rêt métaphysique, mais qu'elle apporte souvent à un problème quotidien, une solution réconfortante.

Si l'on cherche le point de départ des travaux qui ont jeté un lien entre l'asthme et les endocrines, on doit remonter jusqu'à SALTER, qui, en 1860, décrivant l'asthme réglé dans son apparition par le flux cataménial, parlait « d'asthme hystérique ».

Cependant ces notions rencontraient bientôt des adversaires; parmi ceux-ci, retenons Germain SÉE, pour lequel n'existe aucune relation entre l'asthme et les diverses phases de la vie génitale de la femme.

A sa suite, la notion d'asthme endocrinien tombait dans l'oubli.

Et il faut arriver à 1901 pour que la question soit reprise par LEY d'abord, puis Léopold LÉVI, dans ses travaux sur l'asthme thyro-ovarien et « l'asthme endocrinique », 1910.

Avec les auteurs modernes, deux tendances s'affrontent : les uns reprenant l'idée de Germain SÉE, nient toute relation entre l'asthme et les perturbations endocriniennes. C'est ainsi qu'au I^{er} Congrès International du Mont-Dore, dans sa communication sur « l'asthme bronchique », Mariano CASTEX écrit : « Notre vaste statistique n'a pas réussi à nous convaincre de la responsabilité endocrinienne, dans la pathogénie de l'asthme. »

Plus récemment nous retrouvons la même opinion négative.

tive de SAVY, dans la 2^e édition de son traité: « On recherchera soigneusement s'il existe des signes de dysfonctionnement endocrinien mais le fait est rare, et d'ailleurs il est exceptionnel que la médication opothérapique améliore l'état asthmatique. »

Pour d'autres, au contraire, le rapport asthme-endocrines est indéniable. On se rappelle l'observation classique de WIDAL, ABRAMI et DE GENNES sur le rôle des perturbations endocriniennes, dans la genèse de certains asthmes. Quelques années plus tard, MOUNIER-KUHN consacre sa thèse à « l'asthme et glandes endocrines » et conclut que le dysfonctionnement thyroïdien est seul responsable de certains syndromes asthmatiques. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce fait.

Plus récemment CORDIER, MARANON étudient également cette question au I^{er} Congrès International du Mont-Dore. Ce dernier auteur conclut notamment : « Il n'y a pas de doute que les facteurs endocriniens interviennent dans la genèse de l'asthme, dans un nombre de cas qui est probablement beaucoup plus élevé qu'on ne le croit ». C'est ce que l'étude des rapports de l'asthme et des glandes hormono-sexuelles, nous paraît démontrer de façon certaine.

Il est vrai que jusqu'ici les hésitations de la physiologie endocrinienne, ne permettaient guère de préciser les relations entre un syndrome d'apparition momentanée et des phénomènes hormonaux de déroulement mal connu.

Mais récemment, la découverte des hormones sexuelles, leur isolement, leur synthèse et l'expérimentation qu'elles permettaient, établissait le problème sur des bases plus précises.

Certains auteurs soupçonnaient une relation entre les perturbations hormono-sexuelles, l'hyperfolliculinémie en particulier, et certaines manifestations viscérales. De nombreux cas d'asthme améliorés par les hormones-sexuelles furent rapportés: asthme et folliculine (CLAUDE), asthme et corps jaune (Gilbert DREYFUS) et dans un article récent de M. M. CHIRAY, H. MOLLARD et M. DURET, nous notons l'action favorable de l'hormone mâle sur une variété d'asthme endocrino-sexuel.

Ces observations nous permettent de saisir le lien unissant l'asthme et les divers syndromes endocrino-sexuels et de mieux comprendre le mécanisme général de l'asthme.

Nous voudrions à l'aide de quelques observations personnelles, reprendre l'étude des rapports de l'asthme et des hormones sexuelles; en montrer l'existence, l'intérêt pathogénique et thérapeutique.

CHAPITRE II

LE POINT DE DEPART DE NOS RECHERCHES

Le point de départ de nos recherches se trouve dans l'interprétation de certaines hémoptysies tuberculeuses, interprétation que mettaient en valeur M. M. CHIRAY et H. MOLLARD dans leur article de la Presse Médicale, publié en 1939, et que notre ami Marc DURET élargissait récemment dans sa thèse inaugurale jusqu'à l'étude hormonale de la « tuberculose de la femme ».

De ce travail il nous semble intéressant d'extraire le passage suivant qui montre bien l'intérêt thérapeutique de telles hémoptysies.

« Parallèlement à la régulation du cycle menstruel chez la femme adulte, ou la sédation des troubles endocrino-végétatifs chez la femme parvenue à la ménopause, on assiste à une véritable transformation de l'état général: dès les premiers mois la fièvre cataméniale disparaît, le poids se relève, les forces reviennent, l'état psychique, si souvent perturbé, s'améliore. Simultanément, les manifestations périodiques de congestion locale, traduites par les

hémoptysies et l'accentuation passagère des signes cliniques et radiologiques s'effacent et ne se reproduisent plus, lors des cycles menstruels suivants. »

On suit facilement le chemin qui, d'accidents hémoptoïques cycliques, rythmés par le fonctionnement endocrino-sexuel devait mener à un essai d'interprétation d'autres accidents, intéressant différents organes, mais tous également rythmés, souvent de façon évidente, parfois de façon moins précise, par le jeu des endocrines sexuelles.

Parmi ces accidents, l'asthme retenait notre attention d'une façon particulière. En effet, comment ne pas être frappé à la lecture d'observations d'asthmatiques, par les rapports chronologiques fréquents existant entre l'apparition de cette crise dyspnéique et les règles, ou d'une façon plus générale, les différents épisodes de la vie génitale de la femme?

La remarque est ancienne, de l'asthme apparaissant ou disparaissant pendant la grossesse. La connaissance des hormones réglant l'évolution du cycle génital, nous permettait de placer ces crises d'asthme dans le cadre des modifications endocriniennes connues; de là, il était naturel que nous partions vers l'inconnu, nous voulons parler des asthmes en relation avec les troubles hormono-sexuels de l'homme et de l'enfant. Les observations qui suivent montreront la progression de nos tentatives — leurs échecs, leurs succès thérapeutiques.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS CLINIQUES

Sur le plan des thérapeutiques hormonales, on devient monotone très vite. Les observations que l'on recueille se résument toutes en effet dans le schéma suivant qui revêt une allure implacable de syllogisme: une malade avait un trouble qui résistait aux thérapeutiques usuelles, ou qui récidivait périodiquement; un traitement par une hormone fut administré: le trouble disparut.

Il serait donc oiseux de publier ici toutes les observations d'asthme que nous avons traitées par des hormones sexuelles: folliculine, progestine ou testostérone. Nous nous bornerons à celles dont la simplicité quasi-schématique fournit un exemple évident, ou à celles qui, du fait de la difficulté du diagnostic pathogénique ou des erreurs thérapeutiques que nous avons commises comportent plus qu'un intérêt pratique: des données qui nous permettent de mieux comprendre les liens qui rattachent souvent l'asthme aux anomalies des sécrétions hormono-sexuelles.

Disons tout de suite que les erreurs thérapeutiques dont nous parlons plus haut tiennent pour une bonne part à la rigidité de notre conception initiale: parce que certains asthmes rebelles à la folliculine cédèrent remarquablement devant les premières injections de testostérone, nous crûmes tout d'abord que l'asthme des femmes exprimait nécessairement une de ces « manifestations viscérales de l'hyperfolliculinie » que CHOUINARD a décrites dans sa thèse, et nous crûmes avec MM. CHIRAY, MOLLARD et DURET que l'hormone folliculaire agissait en son nom propre en créant une inflammation périfocale autour de l'épine irritative broncho-pulmonaire. On voit mal, pensions-nous, comment la folliculine, à l'opposé, pourrait déclencher des succès, ou si l'on veut, comment le feu aurait la possibilité de supprimer l'incendie.

L'exemple d'enfants, d'adolescents et même d'hommes adultes asthmatiques traités avec succès par l'administration d'hormones mâles commença à nous rendre sceptiques sur la valeur de cette primitive conception. L'observation d'asthmes aggravés par une hormone et améliorés par la substance antagoniste acheva de nous éloigner de cette idée première et nous orienta vers l'hypothèse d'une action générale sur le système neuro-végétatif plutôt que d'une action locale périphyrique. Elle prit définitivement corps le jour où le hasard — le hasard d'erreurs — nous donna l'occasion de créer des asthmes par l'administration interpestives d'hormones contre-indiquées, puis de les suppri-

mer par l'injection aussitôt faite de substances antagonistes.

Une seconde source d'erreurs tient — nous le verrons aussi — à la pluralité éventuelle des perturbations hormonales en cause.

I

Bien que la preuve thérapeutique manque, l'observation suivante est assez caractéristique. Elle est fréquente en effet, et passe souvent inaperçue : d'abord parce qu'il s'agit moins d'un asthme proprement dit que d'un emphyème à manifestations asthmatiformes ; ensuite parce que le lien entre la dyspnée et les troubles menstruels a beau être réel : il n'est pas évident de prime abord.

OBERVATION I

Mlle TR....., 41 ans, vient consulter le 18 avril 1939 pour des crises de suffocation, dont elle souffre depuis l'âge de 15 ans. Ces crises surviennent tous les matins au moment du réveil, durent une demi-heure, et cessent pour ne plus revenir, même la nuit, jusqu'au lendemain matin, à la même heure ou dans la même circonstance, qui est le passage de la position couchée à la position debout. Elles apparaissent l'été aussi bien que l'hiver, par temps sec autant que par temps humide. Aucun traitement n'a pu les éviter. L'adrénaline est sans action, l'éphédrine échoue pareille-

ment. L'iode, longtemps administrée, est aussi inefficace, les toniques cardiaques n'ont aucun résultat. La malade ajoute que les fumigations ont parfois une action sédative, mais elle insiste sur le mot parfois. Aussi bien l'ablation d'un cornet a laissé subsister les crises, et, ce cornet supprimé, les voies respiratoires supérieures sont entièrement normales. Pourtant l'asthme persiste.

On apprend que la malade se plaint en outre de somnolence post-prandiale, de transpirations constantes et de règles très abondantes.

A l'examen on est en présence d'un tableau clinique et radiologique d'emphysème sec, sans bronchite surajoutée. Hyperclarté des deux hémithorax, arborisations périhilaires, rétraction des parois thoraciques, diaphragme bosselé. Il n'existe aucun antécédent de tuberculose ni d'autre affection thoracique.

Le cœur est normal cliniquement et radiologiquement. Pas de dyspnée d'effort. Tension: 14/10.

L'idée qui vient la première à l'esprit est celle d'un lien entre la somnolence post-prandiale, et ces crises de dyspnée matinale qui cèdent d'ailleurs après le petit déjeuner. Un traitement est orienté dans ce sens d'autant plus vivement que la radioscopie révèle en outre une vaste image claire d'aérophagie.

La malade revient le 9 mai 1939. Aucune amélioration. Le bismuth et la belladone n'ont nullement calmé du reste la somnolence, qui demeure aussi constante que les crises matinales de suffocation. La malade est à la veille de ses règles, et l'auscultation, normale au premier examen, révèle de petits râles sonores aux deux bases. On interprète ces signes comme de banales recrudescences cataméniales d'un mal dont la cause est encore inconnue. On prescrit néanmoins des cachets d'extrait orchitique.

La malade revient le 25 mai. Les crises, dit-elle, se sont atténuées, ont manqué plusieurs matins; l'aérophagie est moins gênante pareillement (traitement par la génésérine), et le lien supposé paraît donc réel : c'est parce que l'on a amélioré le fonctionnement gastrique que l'on a, croit-on, soulagé légèrement la dyspnée. Le traitement est constitué dans ce sens. A cause des règles qui sont toujours très abondantes, on maintient néanmoins le traitement orchitique.

Le 25 juillet 1939, amélioration d'ensemble, mais avec de fréquentes rechutes.

Le 27 avril 1940, la malade, qui a quitté Paris longtemps, revient nous voir pour des crises aussi pénibles et fréquentes que lors du premier examen. Elle n'a pu, dit-elle, continuer régulièrement son traitement, et l'on met la rechute sur le compte de cette négligence involontaire.

Le 7 mai 1941, la malade, longtemps absente à nouveau, revient nous consulter pour des signes pareils à ceux du premier examen. Elle a suivi régulièrement le traitement et, dit-elle, ses crises d'étouffement la saisissent néanmoins chaque matin avec la même constance. On l'interroge alors plus attentivement sur l'histoire de son « asthme », et sur ses troubles menstruels.

1° L'asthme, dit-elle, est apparu dès la première enfance, et a cessé pendant les deux premières années de la puberté. Puis à 15 ans, ainsi qu'elle l'avait dit la première fois, il est revenu, sans raison apparente précise, et ne l'a plus quittée. Son grand-père était un asthmatique chronique. Sa mère une femme atteinte, comme elle, de crises de suffocation, mais plus intermittentes, et qui n'ont cessé que 10 ans après la ménopause.

2° Les règles ont débuté à 12 ans et demi, ont toujours été

abondantes, et prolongées au moins huit jours. Elles n'ont jamais été douloureuses, mais constamment les cinq jours qui ont précédé leur venue ont été marqués par une tension des seins et par des douleurs lombaires. Pendant les cinq jours, l'aérophagie a toujours été plus pénible, et les crises de suffocation plus intenses. Il existe à ce moment une sensation gênante de plénitude thoracique. Puis les règles viennent et tous ces troubles perdent momentanément leur intensité.

Nous pensons que les troubles menstruels certains sont liés à un trouble de la sécrétion lutéinique, et responsable à la fois des symptômes fonctionnels gastriques et des symptômes fonctionnels respiratoires. Seul, croyons-nous, une origine hormono-sexuelle est légitime à la base de ce syndrome constant ainsi caractérisé par des paroxysmes périodiques. Un traitement par la progestine est alors conseillé.

A cette observation en demi-teinte, opposons la suivante qui s'étale en plein jour. La première pose la question des liens entre des anomalies des sécrétions hormonales et la dyspnée asthmatiforme; la seconde apporte la réponse.

OBSERVATION II

Mlle T..., jeune femme de 27 ans, est atteinte de crises d'asthme depuis 10 ans. Depuis trois ans, les crises surviennent avec une grande fréquence et les traitements classiques ont échoué les uns après les autres. Quand cette malade est examinée pour la première fois, nous sommes frappés par la participation impor-

tante des phénomènes bronchitiques, et nous croyons être en face d'un asthme favorisé soit par une dilatation des bronches, soit par une rhino-pharyngite. Nous prescrivons des désinfectants bronchiques qui ne donnent que des résultats temporaires (sulfamides, etc.). Quand nous revoyons la malade, nous constatons que l'asthme persiste mais sec, sans bronchite prépondérante. L'interrogatoire plus serré nous révèle, en outre, que les crises apparaissent systématiquement douze à dix jours avant les périodes menstruelles et cessent environ le troisième jour après le début de celles-ci. Nous entreprendrons dès lors systématiquement des injections de testostérone au rythme de six, une tous les deux jours pendant les quinze jours qui précèdent les époques. Nous continuons le premier mois à associer à cette thérapeutique l'administration d'éphédrine et de produits surrénaux. La malade observe une légère amélioration, l'attaque ne survenant que trois jours avant les règles et dans l'ensemble, moins intense que d'habitude. Pendant le mois qui suit, la malade ne prend aucun traitement jusqu'à la semaine qui précède la nouvelle période menstruelle. A cette époque survient une nouvelle crise qui la force à revenir nous voir. Nous recommençons alors les deux traitements. L'asthme enrayé aussitôt ne se reproduit pas au moment des règles au cours du troisième mois.

Pendant les quinze jours prémenstruels, nous faisons, avant l'apparition de tout signe clinique, des injections répétées de 10 milligr. de testostérone et l'asthme ne se manifeste d'aucune manière. Le quatrième mois, tout traitement est inutile, et la malade, pour la première fois depuis plusieurs années, peut librement vaquer à ses occupations. Cependant, trois mois passent sans thérapeutique et sans asthme, et la malade, récemment, nous appelle à nouveau, pour une nouvelle crise apparue quelques heu-

res auparavant. La crise calmée par les traitements d'urgence habituels, nous recommençons systématiquement les injections prémenstruelles de testostérone, et l'asthme s'endort une fois de plus.

OBSERVATION III

Cette observation concerne une jeune femme de 30 ans, suivie à la consultation du service de l'Hôpital Bichat, pour un asthme survenant le premier jour des règles et cessant le troisième et le dernier jour. Les traitements classiques ont échoué les uns après les autres et, du reste, aucun fait clinique n'enrichit cette observation en dehors de la concordance systématique entre l'asthme et l'apparition des époques. Il y a sept ans que les crises se reproduisent ainsi, plus ou moins fortes tous les mois. A de nombreuses reprises avant nous, les thérapeutiques ovariennes les plus diverses ont été expérimentées sans succès. Nous avons tenté deux fois, nous-mêmes, inutilement, un traitement par des injections de folliculine. L'asthme a persisté jusqu'au jour où, ayant appris à reconnaître le syndrome d'hyperfolliculinie, nous en avons découvert les signes classiques chez cette jeune femme, depuis la congestion mammaire du 14^e jour, jusqu'au retour des phénomènes douloureux et neuro-sympathiques le jour même où les règles débudent. Nous recourons alors à des injections d'extrait orchitique et bientôt à l'acétate de testostérone. Dès le premier mois, l'asthme s'atténue et il devient nul au bout de trois mois.

OBSERVATION IV

Celle-ci paraît calquée sur les précédentes. Une malade de 40 ans examinée au Dispensaire de l'Office Public d'Hygiène

Sociale, à Champigny, présente un asthme de plus en plus marqué, presque constant et frappé de paroxysmes systématiquement le 12^e jour avant le début des règles. Longtemps on a cherché en vain à combattre la maladie, soit par des thérapeutiques ovariennes, soit par des médicaments sympathicolytiques que semblait indiquer l'abondance des phénomènes neuro-végétatifs concomitants. Bien que l'asthme dure, même pendant la phase intermenstruelle, nous prescrivons des injections d'acétate de testostérone, et là encore, dès le premier mois, l'administration de l'hormone mâle fait disparaître les accès.

Si nous n'avons pas commenté ces deux dernières observations, c'est pour la raison qu'elles se superposent complètement à la précédente : toutes trois établissent un lien des plus nets entre les crises d'asthme et l'hyperfolliculinite; toutes trois précisent les concordances chronologiques entre ces deux sortes de troubles; toutes trois révèlent la disparition des accès lorsqu'une thérapeutique fondée sur une hormone antagoniste supprime les manifestations proprement dites de la folliculine sécrétée à l'excès.

L'observation suivante établit que le rapport inverse est également fréquent. Il suffit du reste de se rappeler les expériences cliniques rapportées par F. CLAUDE pour se souvenir des asthmes liés à l'insuffisance de folliculine. Nos malades les révèlent d'autant mieux qu'au début de nos recherches, par une sorte de réaction machinale contre la tendance de nos prédécesseurs à traiter leurs malades

systématiquement par des injections d'hormone folliculaire, nous tombions dans l'esprit de système strictement opposé : nous recourions presque uniquement à la testostérone. Or, les deux malades qui suivent virent leurs crises d'asthme s'accroître pendant l'administration de l'hormone mâle. La folliculine appliquée dans la suite les soulagea presque immédiatement au contraire ; il y a donc ici la preuve et la contre-épreuve précises des faits que nous avançons.

OBSERVATION V

Mme Rl..., 52 ans, nous consulte en mars 1939 pour des crises de suffocation, qu'elle attribue à une tuberculose pulmonaire. A l'âge de 20 ans, elle aurait eu une pleurésie séro-fibineuse droite, et à 22 ans, pour une affection pulmonaire sur laquelle nous ne possédons aucun renseignement précis, aurait, sur le conseil d'un médecin, fait un séjour de 10 mois à la campagne. Depuis lors elle a mené une existence normale, entrecoupée chaque hiver de bronchites à répétition qui, depuis 2 ans, se sont accompagnées de dyspnée. On a parlé d'insuffisance cardiaque droite et prescrit des cures digitaliques qui ne l'ont nullement soulagée. Elle pense donc au réveil de la maladie pulmonaire ancienne, et particulièrement à la tuberculose.

L'auscultation révèle de nombreux râles sonores disséminés dans les deux champs. La radioscopie montre des grisailles cicatricielles dans le lobe supérieur droit, une scissure supérieure droite très rétractée, une attraction de la trachée à droite, et, dans

le reste des hémithorax, des images caractéristiques de banal emphysème. Le cœur est d'apparence normale.

Le reste de l'examen clinique est négatif. La tension est de 17/10. Les règles ont cessé depuis 2 ans.

Nous apprenons que la dyspnée est particulièrement vive la nuit, et il n'est pas douteux que nous sommes devant le banal tableau de bronchite chronique avec emphysème et manifestations asthmatiformes.

Nous prescrivons les thérapeutiques habituelles de l'asthme qui n'entraînent aucune amélioration.

Le 10 juin 1939, la malade nous appelle pour une « grippe ». Sa température oscille autour de 39° depuis 4 jours. Les crises asthmatiques s'enchaînent depuis le même temps, en constituant un véritable état de mal. Un traitement par la sulfopyridine (dage-nan) supprime la fièvre, mais laisse subsister les suffocations.

Le 12 juin, au récit que les règles, disparues depuis 2 ans, ont toujours été pénibles, assez espacées mais constamment précédées de fatigue et de malaises multiples, et que la ménopause est l'époque à laquelle les bronchites ont pris le caractère asthmatiforme, nous pratiquons une injection de propionate de testostérone (25 milligrammes).

Le 13 juin, la malade nous apprend que cette injection ne l'a nullement soulagée; la dyspnée est au contraire aussi vive que lorsqu'elle avait de la fièvre. Nous pratiquons aussitôt une injection de benzoate de di-hydrofolliculine (5 milligrammes, ou 50.000 unités), et dès l'heure qui suit la malade éprouve une détente.

Le 14 juin, la dyspnée est très modérée. Une nouvelle injection de folliculine à la même dose supprime tout étouffement.

Nous avons revu le 12 mars cette malade dont l'état général est

désormais très amélioré. Pendant six mois un traitement buccal par la folliculine a été administré. L'hiver qui suivit ne fut marqué que par des bronchites courtes et banales. Le poids s'est élevé, les bouffées de chaleur dont la malade souffrait depuis 2 ans ont disparu; la nervosité, jadis très grande, est presque nulle actuellement.

OBERVATION VI

Mlle BOU..., 22 ans, nous consulte le 14 novembre 1940 pour « un asthme qui dure depuis toujours et est lié, semble-t-il, à des causes bronchitiques ». Tel est du moins ce qu'on lui a toujours affirmé.

Il est exact que les crises d'asthme ne surviennent que si la malade, auparavant, contracte une bronchite, qui tout d'abord, évolue sans la moindre dyspnée paroxystique. Il n'est pas moins exact que la respiration est constamment courte, et que le moindre effort provoque constamment de l'essoufflement.

Il s'agit d'une jeune fille de taille petite, et qui physiquement, paraît retardée. Elle n'a été réglée qu'à 19 ans 1/2, et toujours de façon insignifiante, quoique régulière.

Nous notons une insuffisance nasale nette, surtout de la narine gauche, malgré l'ablation de végétations en 1936. Le reste de l'examen est négatif; les poumons, en particulier, sont clairs à l'examen radioscopique.

Nous demandons à la malade si les crises sont plus fréquentes à l'approche des règles, et la réponse est négative. L'asthme, dit-elle, est lié aux bronchites, et c'est tout.

Un traitement banal par l'éphédrine procure un soulagement

temporaire. Pendant l'hiver l'état « bronchitique » devient continu, et les crises d'asthme se répètent toutes les nuits.

La sœur de la malade qui, pour un fibrome hémorragique a été traitée avec succès par des injections de testostérone et a vu disparaître simultanément des crises très pénibles de colite spasmodique dont elle souffrait depuis 10 ans, établit d'elle-même un rapport entre l'asthme et le fonctionnement de l'ovaire, et fait à sa sœur des injections d'hormones mâles. A la date prévue, les règles cette fois, manquent complètement, et les crises d'asthme atteignent une intensité et un rythme qu'elles n'ont jamais connus jusqu'ici.

Devant cet accident, et devant l'aspect général qui, comme nous l'avons dit, plaide en faveur d'une insuffisance ovarienne, nous conseillons des injections de folliculine à raison de 4 piqûres de 1 milligramme pendant la quinzaine immédiate. Les crises d'asthme cèdent, la dyspnée devient à peu près nulle puis 10 jours plus tard une nouvelle crise éclate pendant la nuit, et le lendemain surviennent les règles qui sont plus longues et plus abondantes (3 jours) que d'habitude. L'asthme s'efface aussitôt.

Le traitement par la folliculine est continué pendant les 2 mois qui suivent avec des phases alternées d'amélioration et de rechute. Il est net désormais que ces rechutes coïncident avec la période prémenstruelle ou les règles elles-mêmes. Celles-ci n'ont eu qu'une amélioration temporaire. Elles demeurent aussi insignifiantes qu'autrefois. Un traitement par l'hormone gonadotrope est alors décidé: il nous paraît de plus en plus en effet que nous sommes en face moins d'un trouble de sécrétion hormono-sexuelle que d'une insuffisance générale de développement.

Le 25 mai nous apprenons que la malade a eu des règles régulières plus abondantes et que l'asthme disparu dès le début du

traitement est revenu une demi-journée au début des règles du premier mois, et depuis a cessé complètement.

L'observation qui suit se rapproche des précédentes, mais il nous semble qu'elle a plus encore la valeur d'une démonstration presque expérimentale. Il ne s'agit pas en effet d'une asthmatique, mais d'une tuberculeuse pulmonaire chez qui, par une erreur de traitement, nous avons fait apparaître des crises d'asthme que la correction de cette erreur nous a permis d'immédiatement supprimer.

OBSERVATION VII

Mme BL..., 28 ans, est tuberculeuse depuis 1836. A cette époque elle fut envoyée dans un sanatorium pour « des lésions diffuses de tout le champ droit et du lobe supérieur gauche et pour une base gauche opaque » (diagnostic formulé par les Assurances Sociales).

Après 15 mois de repos, cette malade a quitté le sanatorium avec le diagnostic suivant : « infiltration ulcéro-fibreuse de la moitié supérieure des deux champs ». Son état général nettement rétabli est demeuré bon ; les bacilles disparus de l'expectoration sont restés absents, et ceci est encore vrai quand elle vient nous consulter le 6 septembre 1940. Un cliché que nous faisons pratiquer montre à cette date des lésions ulcéro-nodulaires rétractées des deux lobes supérieurs, et une intégrité radiologique apparente du reste des champs.

La malade nous appelle quelques jours plus tard, le 27 sep-

tembre 1940, à la suite d'une hémoptysie abondante. Elle est à huit jours de ses règles, dont elle éprouve toujours les signes avant-coureurs (douleurs abdominales, seins lourds, etc...). Nous prescrivons une thérapeutique banale des hémoptysies, et un traitement par des extraits orchitiques.

Le 29 décembre, nous sommes appelé de nouveau auprès d'elle pour une pareille hémoptysie, survenue également huit jours avant les règles. L'examen clinique ne montre aucun signe évolutif; les bacilles demeurent absents de l'expectoration, un nouveau cliché donne des images identiques. Nous conseillons une thérapeutique par des extraits de corps jaune.

Le 12 janvier la malade revient nous voir. A la suite du traitement les hémoptysies ne sont pas revenues, et les règles qui ont duré toujours une semaine gardent cependant leur abondance et leur longueur. Nous décidons alors d'intensifier le traitement pour prévenir des accidents ultérieurs et notamment ces poussées congestives, auxquelles DURET a consacré récemment sa thèse. Une thérapeutique par des injections de testostérone est alors administrée.

Le 14 février la malade a reçu 4 injections de propionate de testostérone. Ses dernières règles contrairement à l'habitude ont été très courtes, et chose inhabituelle, extrêmement douloureuses. Et surtout elle n'a pas eu d'hémoptysie, mais pendant les huit jours qui les ont précédés elle a littéralement étouffé, nous dit-elle, pendant la nuit, et a eu sans cesse une respiration très courte. Elle s'est plainte également d'épistaxis à répétition. Un nouveau cliché nous montre aux deux bases des grisailles bourrelées de nodules qui rappellent les images décrites sous le nom de « granités post-hémostoïques ». Aux sommets, les lésions sont comme noyées dans des ombres plus denses. On a l'impression que le traitement est responsable de ces troubles. On pratique aussitôt

une injection de folliculine (50.000 unités) et l'on prescrit des comprimés d'œstradiol.

Le 14 mars, état général meilleur, les crises ont disparu, la respiration est normale, les règles ont été plus longues, sans accident prémonitoire.

L'observation qui suit souligne que, contrairement à l'opinion commune, les anomalies des sécrétions hormono-sexuelles peuvent retentir non seulement dans l'espace, hors de la sphère génitale proprement dite, mais aussi dans le temps, au delà de la ménopause.

OBSERVATION VIII

Mme AU..., 63 ans, que nous examinons pour la première fois le 5 mai 1939, se plaint « d'un asthme qui dure depuis 10 ans » et qui consiste, nous dit-elle, à la fois dans des crises d'essoufflement nocturne de caractère classique, et dans une dyspnée constante à l'effort. Elle ajoute que « ses malaises n'ont aucun rapport avec quoi que ce soit » et les traitements habituels ont tous échoué les uns après les autres.

Les voies respiratoires sont normales; les poumons sont clairs, sauf dans les zones paramédiastinales sus-hilaires qui semblent couvertes de stries verticales; le cœur est de volume et d'apparence habituels; la tension de 14/10.

Frappé par l'excessive nervosité de la malade, un tremblement constant des mains, une tachycardie habituelle, de l'insomnie, une angoisse incessante, nous croyons être en face d'un asthme par

hyperthyroïdie, et nous prescrivons le traitement classique de ce syndrome par la solution de Lugol.

Le 18 mai, la malade nous dit qu'elle n'éprouve aucun soulagement. Les crises n'ont cessé que la nuit qui suivit le premier jour du traitement. Le reste du temps, elles ont continué leurs visites quotidiennes. Nous interrogeons la malade plus avant, notamment sur ses règles, disparues depuis huit ans, après un long passé de douleurs et de dates irrégulières, et d'une très grande abondance. Bien que la ménopause soit vieille de 10 ans, nous pensons être devant un asthme non seulement hyperthyroïdien mais hyperfolliculinique, et nous pratiquons, le jour même, une injection des testostérone à la dose de 25 milligrammes, associée à 5 milligrammes de corticostérone.

Le 10 juin 1939, amélioration d'ensemble; une seule crise depuis 15 jours. On conseille une série de 6 injections de testostérone.

Le 4 décembre 1939, pas d'asthme depuis juin. Dyspnée d'effort très modérée, que les remèdes classiques, jadis impuissants, parviennent désormais à faire disparaître.

OBSERVATION IX

Avec Mme MA..., nous revenons aux données qui désormais nous paraissent banales.

Cette jeune femme se plaint de bronchites à répétition, et d'une nervosité constante. Les examens antérieurs ont été négatifs. Nous croyons à un asthme dit bronchitique, et prescrivons le traitement habituel.

Le 16 avril 1940, la malade nous dit que l'éphédrine la sou-

lage, mais que la toux persiste. Elle nous révèle ainsi qu'un asthme vrai se cache bien sous les traits de cette bronchite d'apparence très banale, mais qu'il résiste pour la raison que l'étiologie de cet asthme larvé n'a pu être mise en évidence, du moins jusqu'ici. Le même traitement est néanmoins poursuivi.

Le 23 octobre 1940, après une accalmie relative pendant l'été, l'asthme est à nouveau reparu. La malade a perdu complètement le sommeil, même quand elle n'a pas de crise. Elle souffre également de troubles gastro-intestinaux, et a de l'urticaire. Enfin, ses règles, jadis apparemment normales, sont devenues très abondantes; se reproduisent 3 fois par mois depuis le mois d'août, et sont précédées par des phénomènes de tension mammaire, de douleurs dans le bas-ventre qui surviennent et persistent constamment dans l'intervalles des menstrues. Il nous paraît exister un rapport au moins chronologique entre ces troubles profonds de l'équilibre menstruel, la recrudescence de l'asthme et la venue des troubles nouveaux congestifs, cutanés, etc... Une injection de 25 milligrammes de testostérone est pratiquée.

Le 30 octobre 1940, sédation de tous les troubles, pendant 5 jours, après la piqûre précédente. Les règles ont été retardées de trois jours. Actuellement asthme moindre, et troubles dyspeptiques atténués, mais persistants. Nouvelle injection de 25 milligrammes de propionate de testostérone.

Le 26 novembre 1940, la malade a reçu trois injections de testostérone à 10 milligrammes depuis sa dernière visite. Elle a été réglée avec seulement deux jours d'avance, et sans souffrance ni congestion mammaire. Pas d'asthme, pas de colite, mais persistance d'une toux trachéale quinteuse comparable à une toux de coqueluche. Eternuements fréquents, et obstruction des deux narines. Le même traitement par la testostérone doit être poursuivi.

Le 21 janvier 1941, pas d'asthme mais l'état général reste médiocre, et, depuis trois nuits, la malade a des spasmes de la glotte. Son insomnie n'a jamais été supprimée par le traitement. On décide d'ajouter au traitement hormonal une thérapeutique par la solution de Lugol.

Le 22 février 1941, bon état général depuis le traitement par l'iode qui, dit-elle, a permis « un relèvement immédiat ». La malade dort régulièrement, a pris deux kilos, est moins anxieuse. Pas de spasme de la glotte. Pas de trouble digestif. Pas d'asthme sauf le premier jour des règles.

Le 15 avril 1941, quelques crises de suffocation, très atténuées, surviennent encore au début des époques menstruelles, mais l'état général est très amélioré, le poids s'est élevé de 6 kilos. La solution de Lugol a été régulièrement absorbée.

Si nous avons donné ce nouvel exemple d'asthme avec hyperfolliculinie, c'est parce qu'il apporte l'observation d'un phénomène plus complexe que les cas rapportés au début de ce chapitre. Ici, l'asthme n'est pas d'ordre purement hormono-sexuel. Pour qu'il disparaisse et que l'état général se relève, il faut associer au traitement de l'hyperfolliculinie le traitement de l'hyperthyroïdie. Le mécanisme pathogénique est en somme intriqué.

Il est intriqué également mais d'une autre manière, dans l'observation qui fait suite. L'intérêt vient de l'association de syndromes pathologiques qui, les uns après les autres, cèdent à l'application des traitements, et surtout de la plu-

ralité des perturbations hormono-sexuelles, qui doivent être successivement corrigées.

OBSERVATION X

Mme MO..., 42 ans, vient à l'hôpital Bichat, à la consultation du service du Professeur CHIRAY, sur les conseils d'un médecin de l'hôpital Saint-Louis, et à la suite du mémoire de MM. CHIRAY, MOLLARD et DURET sur « Asthme et perturbations des sécrétions hormonales de l'ovaire ».

Réglée à 13 ans, elle souffre de crises d'asthme depuis l'âge de 20 ans et d'un eczéma généralisé, très prurigineux depuis un an. Elle note un balancement entre ces deux syndromes qui se succèdent plutôt qu'ils ne coïncident, mais qui ne l'abandonnent jamais. Les traitements les plus divers ont été appliqués en vain. La malade a remarqué spontanément que ses troubles s'accroissaient toujours au moins une semaine avant l'apparition des règles, qui sont abondantes et douloureuses, mais régulières. Aucun traitement n'a été fondé sur cette observation.

Un traitement par les extraits orchitiques est conseillé le 5 avril 1940, date du premier examen. Un mois plus tard, la malade nous apprend que son état (il s'agit des crises d'asthme, l'eczéma étant nul actuellement) est stationnaire. On conseille une thérapeutique par des injections de testostérone.

Le 1^{er} juin 1940, l'asthme a disparu complètement; l'état général est très amélioré.

Le 30 juillet 1940, la malade a poursuivi le traitement par la testostérone; l'asthme est toujours nul, mais l'eczéma est reparu depuis un mois, recouvrant tout le corps avec un prurit intense, et

des démangeaisons vulvaires extrêmement douloureuses qu'ont accrues une application locale de folliculine, conseillée par un médecin consulté pendant l'exode. Actuellement, malgré la poursuite attentive des injections de testostérone, on a même l'impression que l'eczéma s'aggrave chaque jour, et la malade en vient presque à regretter la disparition des crises d'asthme.

Le 21 octobre 1940, le traitement par la testostérone a été abandonné lors de la dernière visite et remplacé par des injections de progestine, à raison de trois piqûres de 10 milligrammes pendant la seconde quinzaine du cycle menstruel. Pas d'asthme depuis juin. Eczéma disparu, sauf à la veille des règles, où de petites éruptions reparaissent encore sur les bras. Les règles durent 2 jours et demi, ne sont ni douloureuses ni pénibles. A signaler l'apparition d'une plaque de pelade. On décide d'abandonner le traitement hormonal qui a consisté, en résumé, dans l'administration de testostérone pendant 5 mois, et dans celle de progestine pendant 3 mois.

Le 5 mars 1941, pas d'asthme depuis juin. Pas d'eczéma d'octobre à février. Léger retour avant les dernières règles, sur les bras. Etat général excellent. Règles normales.

On voit que pour parvenir à ce résultat qui paraît durable et contraste avec la ténacité des troubles dont la malade souffrait depuis 20 ans, il a fallu recourir à des corrections hormonales successives. Il semble donc qu'il n'existait pas, contrairement à la pensée de la malade qui se bornait du reste à reproduire une opinion commune : il n'existait pas, disons-nous, de balancement proprement dit

entre l'asthme et l'eczéma, mais plutôt une coïncidence curieuse, chacun de ces troubles étant fonction d'une perturbation hormonale distincte. Nous ne connaissons pas encore avec assez d'intimité les actions profondes de la testostérone chez la femme, non plus que les possibilités complètes de l'hormone du corps jaune. Il semble bien pourtant qu'on ne puisse — comme on aurait tendance de prime abord, à l'établir — se contenter de penser que ces deux hormones ont agi dans le même sens, qui aurait été la simple correction d'un excès de folliculine. La testostérone supprimait en effet l'asthme, mais favorisait l'apparition de l'eczéma. Le corps jaune effaça l'eczéma au contraire, mais demeura sans action sur le syndrome asthmatique.

Il y aura lieu de revenir sur ces constatations qui sont, croyons-nous, de nature à expliquer certains échecs observés dans la cure de syndromes associés.

OBSERVATION X *bis*

Il s'agit d'une malade de 42 ans, réglée à 12 ans, et probablement hyperfolliculinique au départ: du moins l'interrogatoire révèle un passé de règles en avance, toujours longues, précédées de malaises prolongés, de tension menstruelle et de douleurs pelviennes vives. En 1934 on porta le diagnostic de kystes ovariens multiples, et l'on pratiqua une hystérectomie totale en un temps. Pendant deux ans, la malade reçut un traitement opothérapique

de substitution sous la forme d'injections mensuelles de 50.000 unités de benzoate de folliculine. L'état général rétabli rapidement après l'intervention commença dès lors à fléchir, le travail devint plus difficile, puis des troubles dyspeptiques banaux mais chroniques s'installèrent peu à peu, et la respiration fut plus pénible, surtout lors des efforts. En novembre 1937 survinrent des hématuries devant lesquelles on parla de ptose rénale et conseilla une intervention. En 1938, un médecin prescrivit la reprise du traitement par la folliculine: les malaises s'accroissent, mais ne purent fléchir les convictions de l'entourage qui s'obstina à conseiller la poursuite d'un médicament ovarien. Le fléchissement s'accroît peu à peu. En janvier 1940, la malade qui, d'elle-même, avait abandonné l'oestradiol depuis plusieurs mois fut invitée de nouveau à recommencer le traitement hormonal: alors survinrent des bouffées de chaleur constantes, des crises « d'aérophagie » presque subintrantes, puis une dyspnée nocturne avec sifflements et rejet d'une expectoration muqueuse, enfin un œdème de la face et du dos des mains.

A l'examen, le 18 avril 1941, la tension était de 18/10 et les autres constatations purement négatives: cœur et poumons cliniquement et radiologiquement normaux, colite banale, ni sucre ni albumine, foie sans anomalie.

Au récit de cette histoire, et en l'absence de signes précis, nous émettons l'hypothèse d'un déséquilibre hyperfolliculinique survenu malgré la castration chez une femme trop longtemps et trop abondamment traitée par la folliculine. Nous conseillons un traitement par l'hormone mâle.

Le 7 mai, amélioration générale dès la seconde injection. Plus d'œdème de la face, ni de dyspnée nocturne. Sommeil meilleur, « tête plus libre ». Persistance des colites spasmodiques et de

l'œdème des mains. La tension est de 16/10. La malade a reçu 50 milligr. de testostérone. Il paraît nécessaire de prolonger le traitement jusqu'à la guérison complète de ce syndrome dont le diagnostic, démontré par la thérapeutique d'épreuve, est bien tel que, malgré les vraisemblances traditionnelles, il a été trois semaines plus tôt formulé.

Le 22 mai, la malade a reçu 90 milligr. de testostérone. Pendant les six derniers jours du traitement, ses crises d'aérophagie, un instant calmées, ont repris leur intensité première, et « l'asthme » a reparu chaque nuit (16-17-18 mai principalement). Il persiste une lassitude assez marquée et un œdème des mains plus important. L'idée vient, alors que le traitement correcteur a dépassé son but et amorcé un déséquilibre strictement inverse du premier, et comme lui, générateur d'accidents. On pratique une injection de benzoate de folliculine (1 milligramme).

Le 6 juin, amélioration dès le lendemain de cette unique injection. Sensation de bien-être, de travail facile, nuits d'un sommeil complet et sans dyspnée. Tension 14/10. Cœur normal; aérophagie presque nulle. Seul persiste encore un œdème des mains très atténué.

On comprend pourquoi nous avons rapporté cette observation dans ses détails complets. Elle souligne mieux qu'une autre la responsabilité *du déséquilibre hormonal*, et non des hormones, en particulier dans la genèse de l'asthme ou des autres accidents visibles à la ménopause.

Chez l'homme, les observations que nous avons recueillies nous permettent tout d'abord de conclure également aux relations de l'asthme et d'une hyposécrétion hormonotesticulaire. L'une d'elles, en outre, nous suggère que le parallélisme est sans doute légitime aussi dans le sens opposé. Nous voulons dire que, de même que chez la femme, il est des asthmes que l'on fait disparaître en augmentant le taux de la folliculine, et d'autres qu'on supprime en neutralisant l'excès de cette substance, il y a probablement chez l'homme non seulement des asthmes par insuffisance, mais aussi des asthmes par présence excessive de testostérone à l'intérieur de l'organisme.

OBSERVATION XI

L'enfant Roger H..., 16 ans, nous est adressé le 16 janvier 1940. Il a de « l'asthme et de l'emphysème » depuis sa naissance. Les traitements les plus divers ont été scrupuleusement expérimentés: aucun n'a pu faire disparaître les accès. De nombreux séjours à la Bourboule ont été entrepris en vain. Une longue série de vaccinothérapie a été inefficace, de même que le nettoyage des voies respiratoires supérieures, et de même encore que la sympathicothérapie. Ajoutons que l'on est demeuré impuissant non seulement contre le retour des crises, mais aussi contre leur soulagement que ni l'éphédrine, ni l'adrénaline ne procurent. Actuellement encore, au moins deux fois par semaine, l'enfant doit man-

quer l'école, à cause des crises subintrantes qui se déroulent systématiquement pendant 48 heures.

Nous sommes immédiatement frappé par le retard de développement physique de cet enfant qui a la taille d'un garçon de 10 ans, et par l'aspect minuscule de ses organes génitaux secondaires, à la palpation desquels les testicules n'apparaissent que comme des corps rudimentaires de la grosseur approximative d'un pois. Nous demandons si cet infantilisme physique — car il n'existe aucun signe de retard intellectuel chez cet enfant dont l'intelligence est même vive — a retenu quelquefois l'attention des parents et des médecins. On nous répond que le retard de développement est la conséquence de l'asthme, et que, désespérant de guérir l'asthme, on trouve naturel que le développement ne se fasse pas.

Nous pensons qu'il faut renverser les termes de cette équation, et sans nous attarder au moindre traitement de l'asthme dont les antécédents nous révèlent l'inutilité, nous conseillons un traitement par des injections de testostérone à raison de 3 injections de 10 milligrammes par semaine. A noter qu'une radioscopie nous a montré un thorax emphysémateux, des hiles un peu arborescents, sans image de foyer parenchymateux.

Le 23 mai 1940, l'enfant a reçu 340 milligrammes de testostérone. Asthme rare et sans intensité. Le poids s'est élevé de 5 kilos. Le malade n'a jamais manqué l'école. Le traitement est suspendu.

Le 15 novembre 1941, nous notons : pas d'asthme pendant 3 mois. Une légère « oppression » un jour d'orage en septembre. 2 crises au mois d'octobre. Organes génitaux plus développés. Nous conseillons une injection de 25 milligrammes de testostérone tous les mois.

Le 3 mars 1941, état physique satisfaisant. L'enfant a pris 11 cm. depuis 11 mois. Il a eu, depuis novembre, quelques courtes périodes de dyspnée sans crise d'asthme vrai. Chacune d'elles a été enrayée par une injection de testostérone. Le malade vient aujourd'hui pour une éruption consécutive à une entérocolite aiguë. Pas de bronchite. Les testicules sont nettement perceptibles, mais encore petits. On décide d'alterner les injections de testostérone avec des *injections d'hormone gonadotrope* (Antéron) à raison de 4.000 unités par ampoules (soit 10 fois la dose habituellement usitée). Le 9 mai 1941, pas d'asthme depuis deux mois.

OBSERVATION XII

L'enfant Gérard P..., que nous voyons pour la première fois le 30 octobre 1940 est âgé de 16 ans et a des crises d'asthme depuis 1934. Ces crises surviennent chaque hiver et sont de plus en plus violentes. Aucun traitement n'a pu les enrayer. Plusieurs séjours à la Bourboule sont demeurés vains.

Cet enfant, dont les poumons sont cliniquement et radiologiquement normaux, a en outre des crises de colite spasmodique avec urticaire et œdème de Quincke. Il a souffert, en août 1940, d'un ictère dit infectieux, et pendant les semaines qui suivirent d'une glycosurie légère. Ses parents insistent enfin sur des tics qui parcourent constamment le visage, et que rien n'a supprimé depuis la seconde enfance.

Cet enfant, dont l'intelligence est également vive, nous frappe par sa taille grêle, et le retard de développement de ses organes génitaux. Nous conseillons, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, 25 milligrammes de testostérone 2 fois par semaine pendant deux mois.

Le 30 décembre 1940, l'enfant a reçu huit injections de testostérone. Reprise de 2 kg. Pas de crise d'asthme. Tics moins nombreux, nervosité moindre. Persistance de troubles intestinaux : constipation, gargouillements, crises de colique. On conseille un traitement par des cachets orchitique.

Le 22 janvier 1941, pas d'asthme, intestin normal. Tics moins nombreux. La verge et les bourses sont plus développées.

Le 16 avril, l'enfant à la suite d'une bronchite a eu de nouvelles crises d'asthme. Il garde une respiration courte. On décide de reprendre le traitement par la testostérone à raison de 3 injections de 10 milligrammes par semaine.

Le 9 mai, nous apprenons que la bronchite a disparu dès la reprise du traitement. L'état général est considérablement amélioré. Il n'existe ni tic, ni trouble digestif, ni crise respiratoire. Le poids s'élève progressivement, comme l'indiquent les courbes ci-jointes. Il est demeuré stationnaire, par contre, pendant la période où la testostérone n'a pas été administrée.

OBSERVATION XIII

L'enfant Marcel Z..., âgé de 9 ans, nous est adressé en mars 1940 pour des crises d'asthme, qui surviennent depuis cinq ans et ont résisté aux médications classiques. Les poumons sont normaux, les voies respiratoires supérieures normales. On ne peut noter qu'un aspect bouffi qui rappelle, en plus discret, le syndrome adiposo-génital classique. Les testicules sont rudimentaires dans un scrotum à peine développé.

Une série d'injections de 10 milligrammes de testostérone est pratiquée à raison de trois piqûres par semaine pendant un mois.

Aucune crise ne survient pendant le traitement. Nous revoyons le malade en mars 1941. Il n'a plus eu de crise depuis un an. Il a grandi de 10 cm. Ses testicules et ses organes génitaux externes suivent un développement normal.

OBSERVATION XIV

M. André L....., 17 ans, dont la mère est morte tuberculeuse en février 1927, et dont le père a des lésions fibreuses inactives depuis de longues années, est un malade qui dès la naissance toussa presque constamment, et chez qui les fiches d'observation mentionnent, dès le 21 juillet 1927, une tendance à l'essoufflement. On ne note alors aucun signe pulmonaire, sinon des « hiles chargés », et l'on porte provisoirement le diagnostic « d'adénopathie trachéo-bronchique ». La cuti-réaction est positive (9 juillet 1927).

Les crises d'essoufflement, les rhumes se succèdent et ne tardent pas à imposer le diagnostic d'asthme, à cause duquel le Docteur ARMAND-DELILLE refuse d'admettre cet enfant à l'Œuvre Grancher, malgré la proposition du dispensaire.

L'enfant est suivi d'année en année par le dispensaire G. Küss, et les fiches sont désespérément monotones: asthme, crises fréquentes ronchurs et sibilances; un séjour à la Bourboule (septembre-octobre 1930) n'a eu aucun résultat; l'ablation d'un cornet (septembre 1933) n'a eu aucun résultat; un nouveau séjour à la Bourboule (septembre 1934), puis un autre (juillet 1935) n'ont eu aucun résultat, etc... On pense que l'asthme disparaîtra avec la puberté.

Or, quand nous examinons pour la première fois ce malade, il

a 17 ans, et, à part deux années d'accalmie relative à la suite d'un séjour en Haute-Loire, il a les mêmes crises d'asthme aussi vives, aussi fréquentes que durant sa première enfance et la seconde. Il a épuisé la liste des médicaments sédatifs, et dit lui-même que, dès l'instant que l'asthme a résisté à la puberté, il aura des crises toute sa vie.

Nous lui faisons remarquer que l'asthme, en réalité, a résisté à l'âge prétendu de la puberté, mais non à la puberté pour la raison que celle-ci, comme le révèle l'examen des organes génitaux, ne s'est pas encore produite: Scrotum rudimentaire, verge courte, testicules très petits, voix d'enfant, etc... Nous conseillons donc de provoquer l'apparition de la puberté, en recourant à des injections de testostérone, à raison de 2 injections de 25 milligrammes par semaine (14 décembre 1940).

Le 26 janvier nous notons: amélioration discrète, une crise au lieu de deux habituellement, par semaine, et moins intense qu'à l'ordinaire. Le traitement doit être continué.

Le 21 février, notre fiche mentionne: 8 nouvelles injections de testostérone à 10 milligrammes. Avant cette seconde série le malade avait encore environ une crise, assez forte, tous les 15 jours. Actuellement pas de crise, mais de petits étouffements de temps en temps. Le traitement doit encore être continué.

Le 29 mars, amélioration générale à la suite de 7 injections supplémentaires de testostérone à 10 milligrammes. Pas de crise. La taille s'est élevée de 5 cm, le poids d'un kilo. Organes génitaux plus développés.

Les observations précédentes concernent les adolescents. Celles qui suivent concernent les adultes.

OBSERVATION XV

M. Paul C..., 38 ans, contrôleur de la T. C. R. P., et suivi par le dispensaire G. Kuss depuis le 20 janvier 1940, est asthmatique au moins depuis 17 ans. A vrai dire il a eu des « bronchites » dès l'enfance, mais c'est à l'âge de 19 ans que ces « rhumes », en prenant le caractère paroxystique, ont dessiné leur véritable nature. Les crises ne sont survenues longtemps que l'hiver, mais peu à peu elles sont devenues à peu près constantes. Actuellement le malade est un catarrheux incessant, qui non seulement a trois à quatre fois par semaine des crises d'asthme typiques, mais est sans cesse en proie à une respiration courte qui rend pénible tout effort physique, et le gêne considérablement dans l'accomplissement de son travail. En outre il a une expectoration abondante qui, depuis 2 ou 3 ans, se colore parfois de deux ou trois filets de sang; des points de côté multiples; une fatigue constante. Les traitements, dit-il, ont tous échoué les uns après les autres: l'éphédrine n'est pas tolérée; l'adrénaline, l'évamine, le sérum de Heckel n'ont plus d'action. Il a beaucoup espéré d'une intervention pour une déviation de cloison qui fut pratiquée en 1934: cette intervention n'entraîne aucun soulagement. En 1940, devant une muqueuse pharyngo-laryngée congestionnée, des traitements locaux furent appliqués avec une persévérance qui ne parvint pas davantage à triompher de cet asthme rebelle. Rien ne peut réussir, dit le malade, avec un accent de conviction où le scepticisme l'emporte peut-être sur le désespoir.

Il faut remarquer tout d'abord que la cause de cet asthme n'est pas apparente. On a parlé longtemps de sclérose pulmonaire, on a décrit des sommets obscurs « qui ne s'éclairaient pas à la

toux », de « masses hilaires », des « diminutions de transparences des champs » : rien de tout cela ne se retrouve sur un cliché que nous faisons tirer le 20 octobre 1940.

Sans établir encore de lien pathogénique précis, et par analogie avec les faits que nous avons observés sur des enfants et des adolescents pareillement frappés par des asthmes rebelles à tout, sauf à l'hormonothérapie testiculaire, nous proposons au malade de le suivre personnellement chaque semaine au dispensaire, et de lui injecter chaque fois une ampoule de testostérone de 10 milligrammes. Il accepte avec le même scepticisme.

Le traitement est commencé le 2 novembre. Le 15 mars 1941, nous notons que 15 injections de testostérone ont été pratiquées. Les crises d'asthme sont à peu près nulles depuis 4 mois; leur disparition s'est produite vers la cinquième semaine; elles se sont espacées dès la seconde injection (une crise au lieu de 2 à 3 par semaine). Actuellement il persiste une respiration courte, et l'auscultation laisse encore entendre des râles musicaux assez nombreux.

On décide d'augmenter la dose: 50 milligrammes au lieu de 10 milligrammes par semaine.

Le 10 mai, l'état général est excellent, le malade travaille sans effort, il ne s'est pas enrhumé de l'hiver, respire avec amplitude beaucoup plus grande. Quant aux crises, aucune d'elles n'est survenue depuis la fin novembre.

A titre de curiosité, nous concluons ce chapitre sur une observation aussi inédite que les précédentes, mais d'une apparence encore plus singulière. Elle ne devient claire en effet, que si on l'insère dans une notion qui ne figure encore

nulle part, et qui retient actuellement l'attention de MM. MOLLARD et MASCHAS, celle de l'hypertestostéronie.

OBSERVATION XVI

M. ZE..., 35 ans, suivi par le Dispensaire de Puteaux, eut à 15 ans des crises de paludisme qui semblent l'avoir quitté depuis 1930. Il y a 10 ans, par contre, qu'il souffre de crises de dyspnée d'abord espacées, puis rapprochées de plus en plus, et finalement greffées sur un fonds continu de respiration courte, attribué à une sclérose pulmonaire avec emphysème.

Les clichés montrent, en effet, un thorax emphysémateux typique que complètent des hiles striés de sclérose et des tractus bosselant le diaphragme, et des images dites de calcification. Le cœur est normal, la tension de 14/8.

Ce malade, examiné pour la première fois le 20 février 1941, étouffe chaque nuit depuis le 15 novembre et souffre constamment de sa dyspnée d'effort. Le travail est devenu impossible. En outre, aucun traitement ne le soulage, l'adrénaline pas plus que l'éphédrine. Le sérum de Heckel, longtemps efficace, n'est plus actuellement toléré.

Nous essayons devant la nervosité vive, l'insomnie, la tachycardie, le classique traitement par l'iode, l'hémato-éthyoïdine, la diiodotyrosine.

Le 16 avril, le malade déclare que son état demeure stationnaire. Nous l'interrogeons plus complètement, et notons outre le maintien de la tension à 14/8, l'intégrité des forces physiques et la conservation intégrale des fonctions sexuelles. Il existe

des bouffées de chaleur répétées plusieurs fois chaque jour, des angoisses, une hyperémotivité.

Nous pratiquons une injection d'extrait ovarien, dont nous lui donnons quelques ampoules, et nous lui conseillons des comprimés contenant à la fois de la folliculine et une substance hypophysaire antérieure, qu'il devra prendre matin et soir (4 comprimés par jour).

Le 20 avril, le malade nous fait dire qu'il a regagné son domicile, la respiration meilleure. Le soir il s'est fait une nouvelle injection d'extrait ovarien et a passé, pour la première fois depuis novembre, une nuit sans crise. Le lendemain il a commencé les comprimés, et, par contre, les a mal supportés: fatigue générale, sueurs, migraines après chaque prise, etc...

Le 30 avril, le malade a continué son traitement avec l'extrait ovarien seul, injecté matin et soir. Ses crises se sont espacées, et la menace de chacune d'elle a été enrayée par une injection. De plus la dyspnée continue a disparu, les poumons lui paraissent respirer librement. Il existe une sensation de fatigue générale avec courbatures, mais ni fièvre, ni abattement profond. La tension est toujours de 14/8.

Le 5 mai, le malade n'a eu qu'une crise, qui a été soulagé immédiatement par l'extrait ovarien...

CHAPITRE IV

LE BILAN DE CES RECHERCHES

Quel est le bilan des observations qui précèdent ?

I) Les observations V et VII concernent des femmes dont l'asthme ne guérit que sous l'action systématique de l'hormone folliculaire. On peut en conclure que l'asthme était lié chez elles à une insuffisance ovarienne manifeste ou, d'un terme plus juste, à une *hyposécrétion de folliculine*. MARANON, CLAUDE et ALLEMANY-VALL, KAUFMANN, DEBIDOUR, Mme DELANOÉ ont publié des cas semblables et sont parvenus à la même conclusion. Ce premier groupe de faits n'a rien de surprenant. Le jour où l'on découvrit la folliculine, on décrivit d'emblée les accidents causés par la carence de l'organisme en cette hormone.

II) Les observations II, III et IV concernant des femmes dont l'asthme ne guérit que sous l'action de l'hormone mâle. On peut en conclure que l'asthme était lié chez elles à une hyper-folliculinie ou *hypersécrétion de follicu-*

line. Il semble que ce second groupe de faits a été entrevu par JIMENEZ DIAZ, mais il n'en a apporté aucun exemple démonstratif. Au contraire, le Professeur CHIRAY, MOLLARD et DURET en ont publié, il y a un an, des observations typiques qui leur ont permis d'en démontrer l'existence. A leur tour LAFITTE et GUTTIÈRES ont rapporté un cas semblable.

III) Les observations VI et XI concernent une jeune femme et un jeune homme dont l'asthme ne fut amélioré que par l'administration d'hormones gonadotropes. On peut en conclure et nous en donnons d'autres preuves, que l'asthme était lié chez eux à un infantilisme ou *retard physique de développement*. CONDORELLI a signalé ce fait de son côté.

IV) Les observations XII, XIII et XIV concernent des enfants et un homme dont l'asthme ne fut guéri que sous l'action du propionate de testostérone. On peut en conclure que l'asthme était lié chez eux à une insuffisance testiculaire ou, d'un terme moins ambitieux, à une *hypo-sécrétion de l'homme mâle*. MARANON puis DUDAN l'avaient signalé avant nous.

V) L'observation XV concerne un homme adulte dont l'asthme ne fut amélioré que sous l'action de la folliculine. On peut en conclure, bien que la notion soit encore ignorée, que l'asthme était lié chez lui à une *hypersécrétion de testostérone*. Ce cas auquel, dans le texte, nous

joindrons une observation semblable plus récente, apparaît donc dans la littérature pour la première fois, du moins avec autant de netteté.

VI) L'observation X concerne une femme dont l'asthme ne fut amélioré que sous l'action de la testostérone, tandis que l'eczéma parallèle ne disparut que le jour où l'on fit un traitement par l'hormone du corps jaune. Nous saisissons ici un phénomène complexe où deux dérèglements du même organe s'associent pour créer deux syndromes simultanés quoique indépendants. Une telle dissociation n'a pas été faite, jusqu'ici, à notre connaissance. Pourtant c'est à des cas de ce genre, et non à l'hyposécrétion de folliculine qu'on devrait réserver le nom *d'insuffisance ovarienne*, si mal employé la plupart du temps.

VII) L'observation IX concerne une femme dont l'asthme ne fut amélioré que le jour où l'on entreprit parallèlement une thérapeutique par l'hormone mâle et par la solution de Lugol. On peut en conclure que l'asthme était lié chez elle à *un syndrome pluriendocrinien thyro-ovarien*, ou plus explicitement hyperthyroïdien et hyperfolliculinique tout ensemble. Ce cas nous reporte à la doctrine qui fut longtemps admise à l'exclusion des autres, et aux termes de laquelle l'asthme génital était nécessairement associé à un dérèglement hypo ou hyperthyroïdien. Edifiée à la suite des beaux travaux de Léopold LÉVI, qui fut un précurseur émérite, mais n'eut pas

le temps de tout voir, cette doctrine fut soutenue naguère encore avec un vif éclat par CORDIER et son élève MOU-NIER KUHN. Généralisée elle est fausse. Limitée à des observations précises elle est exacte.

On peut résumer ce dépouillement en disant qu'il existe des asthmes liés à des dérèglements endocriniens associés, mais aussi et plus fréquemment peut-être, des asthmes liés à une perturbation hormono-sexuelle isolée.

Dans ce second groupe on remarquera des asthmes associés à une hyposécrétion d'hormones sexuelles: folliculine ou lutéine ou testostérone, ou hormones gonadotropes, et des asthmes associés à une hypersécrétion des mêmes substances.

Nous ne rapportons aucune observation personnelle d'asthme guéri par l'administration de l'hormone du corps jaune. Le seul cas qui s'en rapproche est l'observation X où le complexe clinique asthme-eczéma nécessite le complexe thérapeutique folliculine-progestine. Mais DE GENNES a publié l'histoire d'un asthme périodique précédant les règles et guéri par des injections de corps jaune. Gilbert DREYFUS, MATHIVAT et WIMPHEN ont rapporté un cas non moins démonstratif chez une jeune femme aggravée par la folliculine et guérie par la lutéine. ALICE, PASTEUR-VALLERY-RADOT en ont pareillement observés. Il est difficile de savoir la signification exacte de ce fait : en dehors de circonstances très particulières (début

d'une grossesse par exemple) il est difficile de dire si l'hormone du corps jaune agit par une simple correction d'un état hyperfolliculinique — et dans ce cas son action serait superposable à celle de la testostérone — ou par la suppression d'un état d'hypolutéinie.

On dira : ce n'est pas parce qu'une hormone réussit à guérir l'asthme que l'asthme est dû nécessairement à la perturbation de cette hormone. A quoi nous répondrons par les observations V, VI et VII qui concernent des malades dont l'asthme fut *aggravé ou même créé* par l'administration d'une hormone mal choisie, et *amélioré par l'hormone antagoniste*. On peut en conclure que l'asthme est bien favorisé parfois par un trouble des sécrétions hormono-sexuelles puisque l'accentuation ou la création artificielle de ce trouble le font apparaître et que la suppression du déséquilibre ainsi déclenché l'efface tout aussitôt.

Faut-il penser qu'il existe deux facteurs de terrain défavorables : l'hypersécrétion d'une hormone et son hyposécrétion ? Au premier abord une telle conclusion ne comporterait rien qui puisse surprendre. Nous venons de dire que l'on connaît depuis Léopold LÉVI des asthmes dits hypothyroïdiens et des asthmes dits hyperthyroïdiens. Cependant l'observation X *bis* concerne une malade améliorée par l'emploi d'une hormone, puis aggravée par la prolongation du traitement. L'administration de l'hormo-

ne antagoniste inefficace d'abord, fut à partir de cette époque très utile au moins un court moment. On peut en conclure que l'asthme est créé *non pas par telle ou telle hormone, mais par le déséquilibre hormonal lui-même*, quel que soit son sens. Les sécrétions sont-elles anormales? Le terrain est défavorable. Normale? Le terrain est propice à la guérison.

CHAPITRE V

INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Quelle peut être la place de ce déséquilibre hormono-sexuel dans le mécanisme de la crise d'asthme?

Il ne nous semble pas utile de rappeler les différentes conceptions pathogéniques qui ont été proposées au sujet de ce syndrome respiratoire.

Pour nous, la crise d'asthme suppose trois facteurs:

- 1) Une circonstance déclenchante : perturbation atmosphérique, émotion, allergène, etc...
- 2) Une qualité particulière du système neuro-végétatif qui est hypersensible, hyperexcitable.
- 3) Une épine irritative: rhino-broncho-pulmonaire.

Précisons la place de ces trois facteurs, également indispensables et attachons-nous à en étudier la valeur pratique respective.

1) LA CIRCONSTANCE DÉCLENCHANTE.

La circonstance déclenchante est l'étincelle qui fait naître la crise et pourtant elle nous semble avoir un intérêt surtout spéculatif.

Sans doute, sa découverte apporte-t-elle une satisfaction d'esprit mais elle n'atteint que rarement à un intérêt pratique certain.

La preuve en est facilement trouvée dans l'exemple de ces asthmatiques dont la crise semble déterminée par une substance précisée au prix d'investigations multiples et patientes, et qui désensibilisés pour cette substance font, au bout de peu de temp, de nouvelles crises dyspnéiques pour un allergène voisin : comme si l'organisme pouvait renouveler, multiplier la cause qui le violente.

D'ailleurs l'asthmatique n'est pas seulement « sensibilisé » mais de façon infiniment plus vaste il est « sensible » ou pour mieux dire encore « hypersensible ».

On a l'impression que pour de tels organismes tout peut être prétexte à ce trouble que traduit la crise d'asthme qu'ils n'ont qu'à prendre dans le choix immense de tout ce qui n'est pas eux-mêmes, de tout ce que leur apporte le milieu extérieur avec lequel ils ne peuvent prendre contact sans accuser un choc violent.

Si l'on veut bien se rappeler que cette sensibilité de

l'organisme peut s'étendre aux facteurs psychiques, on comprend que lorsqu'il est devenu à ce point multiple, le fait provocateur doit être considéré comme secondaire, et l'intérêt se porte sur ce qui fait sa réussite, sur cette propriété réactionnelle particulière de l'organisme asthmatique. C'est en un mot poser le problème du « terrain asthmatique ».

2) LE TERRAIN ASTHMATIQUE¹

L'Hypérexcitabilité neuro-végétative et ses rapports avec les troubles hormono-sexuels

L'hypersensibilité neuro-végétative forme pour nous la base même du terrain asthmatique.

Dans une admirable clinique, TROUSSEAU écrivait, parlant de la nature de l'asthme: « On est donc en droit d'admettre, avec WILLIS et avec CULLEN, que l'asthme est une affection nerveuse; que les accès de dyspnée qui le caractérisent sont probablement le résultat d'une constriction spasmodique des bronches qui, en rétrécissant passagèrement le calibre de ces conduits, s'oppose à la libre circulation de l'air dans les poumons et cause tous les accidents. »

Plus loin, il indique, en la combattant, la théorie émise par BRETONNEAU et également soutenue par CULLEN selon laquelle « la gêne de la respiration était occasionnée par une congestion violente des poumons ».

A l'heure actuelle, le mécanisme de l'asthme a emprunté à ces deux opinions et l'on peut dire avec R. TURPIN : « l'accès est provoqué par le spasme des muscles constricteurs des bronches, des muscles inspireurs accessoires et du diaphragme, par la congestion et l'hypersécrétion de la muqueuse ». Or, spasme, hypersécrétion et congestion sont directement sous la dépendance du système vago-sympathique comme l'ont prouvé depuis longtemps les expériences de Claude BERNARD et de François FRANCK.

Concluons : sans troubles neuro-végétatifs pas de crise d'asthme.

En réalité, nous pensons qu'il faut aller plus loin, et dire non seulement sans troubles neuro-végétatifs, pas de crise d'asthme, mais encore sans troubles neuro-végétatifs pas de « terrain asthmatique ».

Si le système neuro-végétatif est capable de cette réaction dyspnéique violente que seule peut juguler une thérapeutique également violente, c'est qu'il offrait à la cause déclenchante : un trouble latent mais profond et qui s'est trouvé brusquement révélé. Ce trouble latent, c'est une sensibilité, une excitabilité anormales. Hypersensible, hyperexcitable, il va réagir à toute provocation avec soudaineté et sans mesure. Il a perdu cette souplesse, cette capacité de balancements caractéristiques de son fonctionnement normal, qui lui permettent d'équilibrer ses réactions en des ondes progressivement amorties.

Détecteur trop sensible, au choc il se détraque, la crise d'asthme éclate.

Ainsi pour nous l'hypersensibilité neuro-végétative est la pièce maîtresse du terrain asthmatique. Encore cette question d'hypersensibilité a-t-elle besoin d'être précisée.

Faute d'échelle numérique on peut imaginer qu'il existe de fortes hypersensibilités et de faibles hypersensibilités; et ceci nous fait comprendre, point sur lequel nous aurons l'occasion de revenir, que si pour certains cas une cause déclenchante brutale est nécessaire, pour d'autres une cause minime suffit. Tout se passant comme si, pour chaque cause déclenchante il y avait un « seuil » au-dessous duquel le système neuro-végétatif restait impassible, au-dessus duquel il réagissait.

Quels sont donc les facteurs qui tiennent sous leur dépendance l'hyperexcitabilité neuro-végétative? Nous disons bien les facteurs car nous pensons qu'ils sont multiples mais à coup sûr le endocrines sont un facteur que l'on doit fréquemment trouver, comment en serait-il autrement quand on pense à l'intimité qui existe entre endocrines et système neuro-végétatif; et parmi ces endocrines les glandes sexuelles ne méritent-elles pas une place de choix, comme nous pensons du moins l'avoir démontré dans un chapitre précédent.

C'est dans cette intimité endocrines sexuelles et système neuro-végétatif que nous pensons trouver la clef des rapports asthme-glandes sexuelles.

Appuyé solidement sur les résultats thérapeutiques que nous a donné l'expérience nous croyons pouvoir dire : Un trouble hormono-sexuel entraîne une hyperexcitabilité neuro-végétative. En corrigeant ce trouble hormono-sexuel nous atténuons ou faisons disparaître cette hyperexcitabilité et donc les conséquences de celle-ci.

Nous pensons d'ailleurs qu'il existe un parallélisme entre le désordre hormono-sexuel et l'excitabilité neuro-végétative et ceci nous explique l'évolution rythmique des asthmes cataméniaux.

Le déroulement en est facile à suivre dans le cas simple de l'asthme survenant chez une hyperfolliculinique. Au début du cycle menstruel lorsque l'hyperfolliculinie ne se manifeste pas encore, aucune crise n'apparaît pas contre, à partir d'un certain moment de ce cycle, et en même temps d'ailleurs que d'autres manifestations cliniques, « peut » apparaître la crise d'asthme, comme s'il fallait que l'hyperexcitabilité neuro-végétative atteigne elle-même ce seuil, à partir duquel une cause déclenchante donnée va créer la crise d'asthme.

Corrige-t-on en partie cette hyperfolliculinie, le système neuro-végétatif semble se rasséréner, il reste au-dessous du seuil critique et la même cause dite déclenchante reste sans action. Peut-on parler de guérison? Non, car une cause déclenchante plus violente peut ébranler un système végétatif qui pour être plus stable n'est pas encore revenu

à son équilibre normal. Ce sujet ne sera réellement à l'abri de tout accident qu'au jour où le trouble endocrino-sexuel totalement réduit, l'équilibre neuro-végétatif sera revenu à la normale, opposant ainsi un état réfractaire à toute cause déclenchante quelle qu'elle soit.

Nous pouvons encore dire : troubles hormono-sexuels et hyperexcitabilité neuro-végétative sont étroitement liés. L'accroissement des troubles de l'un détermine un accroissement de l'hyperexcitabilité de l'autre : ainsi se comprend dans certains cas un véritable cycle évolutif de l'hyperexcitabilité végétative : cycle qui explique l'allure rythmée des crises asthmatiques.

Tout se passe comme si, à mesure que l'excitabilité croît, le système neuro-végétatif devenait sensible à des causes déclenchantes de plus en plus minimes. Telle cause qui, à un moment donné du cycle se heurte à un système relativement calme, rencontrera à un autre moment du cycle un système exacerbé dont l'hyperexcitabilité réalisera un terrain propice : la crise surviendra. La cause déclenchante a d'autant moins besoin d'être violente que l'hyperexcitabilité neuro-végétative est plus grande. Ceci expliquant la diversité des facteurs provocants et la futilité apparente de certains d'entre eux.

Sans doute moins évident parce que n'ayant pas pour lui la convaincante répétition d'accidents cycliques, apparaît le rapport de l'asthme et des troubles sexuels conti-

nus non rythmiques. Tel le cas de ces malades atteints d'infantilisme.

L'ignorance où nous sommes de la marche profonde des troubles hormono-sexuels de ces malades ne nous permet que des hypothèses.

Nous pensons là encore que le trouble hormono-sexuel entraîne une hyperexcitabilité neuro-végétative d'autant plus marquée que ce trouble est plus grand. Le degré de cette hypersensibilité réglant le degré de violence que doit atteindre le facteur déclenchant pour provoquer une crise.

Nous avons jusqu'ici raisonné par rapport à la crise d'asthme. Mais ceci est vrai pour bien d'autres syndromes cliniques, comme MM. CHIRAY, MOLLARD et MASCHAS l'ont montré.

3) L'ÉPINE IRRITATIVE

Cause déclenchante, hyperexcitabilité déterminent un état organique critique qui ne se fixera sur telle ou telle partie de l'organisme qu'à la faveur d'un point d'appel d'une épine irritative comme il est classique de l'appeler. (F. BEZANÇON).

Cette épine est-elle intestinale, elle orientera vers une colite. Est-elle vésiculaire: vers une colique hépatique. Est-elle respiratoire: vers une crise d'asthme et nous pourrions en multiplier les exemples.

Toutefois il ne nous appartient pas de nous étendre ici sur cette pathologie fonctionnelle hormono-neuro-viscérale dont LERICHE nous a montré la voie. Pour nous limiter à l'asthme nous voudrions souligner non pas la constance de cette épine qui nous paraît absolue mais son extrême diversité. Elle peut être une lésion évidente: tel un polype nasal; une lésion moins visible: telle une sclérose pulmonaire ou un trouble passager (trouble fonctionnel attirant un autre trouble fonctionnel): telle une rhino-trachéite saisonnière.

Bref, pour nous résumer, nous pensons que l'asthme résulte de la localisation au niveau de l'appareil respiratoire par une épine irritative, d'une réaction neuro-végétative brutale secondaire à l'excitation par un facteur déclenchant d'un système neuro-végétatif hypersensible.

Cette hypersensibilité neuro-végétative étant de façon fréquente sous la dépendance d'un trouble hormono-sexuel.

A cette conclusion, nous voudrions apporter deux remarques. La première a trait à ces syndromes dyspnéiques continus pour lesquels la thérapeutique hormonale amène une sédation rapide: dans les moments qui suivent l'injection le malade est soulagé. Nous nous rapprochons là de l'action d'une thérapeutique symptomatique mais combien plus remarquable puisque s'attaquant à la cause même du trouble vagosympathique.

Nous pouvons en effet en donner le mécanisme suivant : la thérapeutique hormonale instituée a diminué le déséquilibre hormonal, diminuant du même coup l'hyperexcitabilité vago-sympathique permanente qui créait les phénomènes dyspnéiques, et ceux-ci s'atténuent ou disparaissent.

Il nous semble inutile de souligner l'intérêt pratique de ce fait.

La deuxième a trait à certains faits sur lesquels nous nous proposons de revenir mais que nous croyons bon de consigner ici.

L'injection faite par erreur d'une hormone, du sens de celle qui entraîne le déséquilibre vago-sympathique initial peut être suivie de façon quasi-immédiate de l'apparition d'une crise d'asthme.

Nous croyons que dans ces cas, l'injection hormonale a été en elle-même la cause déclenchante : de façon brusque tant est massif l'apport hormonal, le déséquilibre vago-sympathique se trouve précipité et la crise dyspnéique éclate.

Il est possible que dans l'organisme de semblables décharges hormonales surviennent et déclenchent, facteur strictement endogène, la crise d'asthme.

CHAPITRE VI

L'ASTHME AUX DIFFERENTS AGES DE LA VIE

Résumons les faits sur lesquels nous avons progressivement insisté :

1° C'est un premier fait que l'asthme a, du point de vue du rythme évolutif, des analogies très frappantes avec d'autres syndromes qui récidivent fréquemment ou qui s'installent dans l'organisme de façon chronique et deviennent alors rebelles aux thérapeutiques habituelles. Or le Professeur CHIRAY et ses collaborateurs, dans une série de récents mémoires, ont montré à l'aide d'observations cliniques précises que plusieurs de ces syndromes récidivants ou chroniques étaient dans bien des circonstances ou ranimés ou entretenus par des causes générales qui se cachent derrière le trouble local apparent, et qui sont très fréquemment des perturbations fonctionnelles des glandes endocrines, des glandes sexuelles en particulier. Et « cette thèse s'est imposée tellement à notre esprit que nous allons

même plus loin, et que désormais, même en l'absence de tout dérèglement hormonal apparent, *quand aucune autre cause ne peut être mise en évidence*, nous n'hésitons pas à rattacher à une perturbation endocrinienne, souvent d'ordre sexuel, la persistance de toute affection chronique ou le retour perpétuel de ces rechutes, de ces spasmes, bref, de ces poussées évolutives dont l'apparent caprice jalonne et oriente l'évolution de la plupart des maladies chroniques ». (MOLLARD, LÉGER et MASCHAS.)

2° C'est un second fait que les crises d'asthme de la femme ont des liens chronologiques fréquents soit avec des anomalies du cycle menstruel troublé, dans son rythme ou dans ses expressions fonctionnelles, soit avec une étape importante de la vie génitale (puberté, ménopause), soit avec une révolution physiologique pareillement profonde (grossesse, castration).

3° C'est un troisième fait que le problème ainsi posé par les deux considérations qui précèdent, sera résolu de façon positive si, négligeant le traitement direct ou classique de l'asthme, ou après l'échec de cette thérapeutique habituelle, on supprime les accès, et prévient leur retour en traitant exclusivement les troubles du cycle menstruel ou la puberté, ou la ménopause, ou la castration. Or, nous avons rapporté des observations à la lecture desquelles on voit que, souvent tout se passe réellement ainsi.

4° C'est un quatrième fait que si la preuve des liens

pathogéniques éventuels entre l'apparition des crises d'asthme et les perturbations hormono-sexuelles de la femme est fournie par des observations précises, la contre-épreuve est apportée par l'aggravation des accès ou l'apparition de crises d'asthme jusqu'ici absentes chez des femmes à qui, par suite d'une erreur facile à commettre dans les tâtonnements initiaux de toute thérapeutique hormonale, on a commencé la thérapeutique par l'administration de l'hormone contre indiquée, de la folliculine par exemple, chez une hyperfolliculinique.

5° C'est un cinquième fait que l'asthme hormono-sexuel étant ainsi démontré chez la femme, l'analyse des circonstances physiologiques rencontrées chez l'homme, malgré l'absence de phénomènes cycliques qui rend la concordance chronologique moins évidente, révèle également des corrélations surprenantes entre l'asthme et des anomalies telles qu'une cryptorchidie, une absence simple de développement, un trouble des sécrétions hormono-testiculaires, l'âge critique... et que dans de semblables conditions, nous avons souvent constaté, là encore, la disparition d'un asthme d'apparence incurable sous l'unique action du traitement hormonal correcteur de l'un ou l'autre de ces troubles ou de ces états.

On peut conclure de l'enchaînement méthodique de ces faits que l'asthme hormono-sexuel (dont nous avons précisé le mécanisme pathogénique dans un chapitre spécial)

est ainsi fondé sur des arguments qui nous paraissent indiscutables, et que sa description n'a pas qu'un intérêt étiologique puisqu'elle entraîne automatiquement la mise en jeu de thérapeutiques d'une grande et rapide efficacité.

En manière de synthèse, et pour donner encore d'autres preuves de la réalité de l'asthme hormono-sexuel, nous désirons reprendre brièvement la description clinique de ce syndrome telle qu'elle existe dans la conception classique, et la confronter avec les notions de physiologie hormonale récemment introduites dans la science.

L'asthme, disait TROUSSEAU, varie suivant les circonstances et suivant les âges. Il est classique, en effet, de distinguer l'asthme infantile, l'asthme de l'adulte, l'asthme du vieillard. Quelques auteurs ajoutent: l'asthme de la cinquantaine.

I. — ASTHME INFANTILE:

a) Nous n'avons que des renseignements sommaires sur l'asthme du nourrisson qui paraît du reste assez rare. On a vu des crises débiter à la quatrième semaine de la vie (MARFAN), à la sixième (COMBY, SZEGO), mais de tels cas sont véritablement exceptionnels. Il serait de la plus haute importance, pourtant d'analyser les conditions de l'apparition de l'asthme chez ces enfants très jeunes, et de chercher notamment quels ont été les caractères de

la grossesse, à quelle date a eu lieu la naissance, s'il y a eu ou non la bouffée d'hyperfolliculinie connue sous le nom de crise génitale... Il y a là toute une physio-pathologie encore mystérieuse, et qui ne semble pas jusqu'ici, avoir attiré l'attention des chercheurs.

b) C'est aux environs de la troisième année que l'asthme de l'enfant débute avec le plus de fréquence. La physionomie très particulière — catarrhale et suffocante — qu'il revêt généralement pendant la seconde enfance est bien connue depuis TROUSSEAU. Ce qui l'est beaucoup moins, c'est son étiologie. Dans une thèse récente, M. A. COLBOC a analysé les observations recueillies dans le service de M. Armand DELILLE. La tuberculose invoquée si souvent, écrit-il en substance, n'a aucune raison valable en réalité d'être mise en cause. Les cuti-réactions ne sont pas plus souvent positives que négatives chez les jeunes enfants asthmatiques. Qu'on nous permette ici de nous étonner de la facilité avec laquelle on a parlé, on parle encore de l'asthme tuberculeux. En admettant, ce qui n'est pas, que la tuberculose coïncide fréquemment avec l'asthme, elle jouerait tout au plus le rôle d'épine irritative, elle n'aurait aucune influence sur le mécanisme des accès ni sur leur caractère, elle n'aurait donc pas une importance étiologique plus grande qu'une affection quelconque des voies aériennes supérieures. M. A. COLBOC poursuit son enquête et ne relève que des causes banales,

si banales même qu'il est forcé de conclure sur une formule vague, qui est la diathèse neuro-arthritique. Or, si l'étiologie de l'asthme infantile demeure ainsi dans le mystère, il est pourtant deux faits cliniques que les auteurs répètent de génération en génération : l'asthme infantile disparaît souvent aux approches de la puberté ; l'asthme infantile, quand il survit à cette période, devient une affection qui frappera sa victime toute la vie.

Ces notions enrichies de statistiques concordantes, tissent à peu de choses près toute la matière étiologique dont les auteurs ont vêtu cette question. Si l'on excepte MARANON, DUDAN et HAIBE qui leur ont consacré quelques pages judicieuses, aucun clinicien, tout au moins à notre connaissance, ne paraît s'être soucié de rechercher un lien entre le syndrome asthmatique et le développement de l'enfant. La possibilité d'une relation quelconque entre ce fait pathologique et ce fait physiologique n'est proclamée que chez les enfants dont l'asthme éclatè au moment de la puberté. Encore faut-il remarquer que la concordance est signalée en une ligne et généralement ne comporte aucun commentaire thérapeutique, ni même pathogénique.

S'il est exact que la vie sexuelle — non la vie génitale — ne prend son vrai départ qu'au moment souvent imprécis de la puberté, il est faux de penser que les organes génitaux laissent l'organisme indifférent jusqu'à cette époque. Pour s'en convaincre, il suffit de réfléchir aux tares

physiques ou, en leur absence, à la fragilité dit « constitutionnelle » des cryptorchides, et en particulier à leur retard fréquent de développement. Constitués intégralement dès la vie embryonnaire, l'ovaire et le testicule ne sommeillent qu'apparemment pendant la première et la seconde enfance. Autant que l'hypophyse, et sans tapage, ils président aux phases successives de ce développement.

Si l'on admet cette donnée, qui n'est peut-être pas classique, mais qui pourtant nous paraît aussi banale qu'une vérité d'évidence, on comprendra que toute atrophie des organes génitaux pendant l'enfance aura son retentissement sur l'organisme entier. On pense trop souvent que les ovaires et les testicules demeurent chétifs, lorsque l'organisme, pour des raisons que l'on néglige de préciser, reste lui-même chétif. Nous croyons qu'on renverse ainsi le problème. L'organisme reste souvent chétif pour la raison que les testicules et les ovaires refusent souvent de se développer.

Nous soutenons cette thèse avec une assurance d'autant plus forte qu'il nous a été donné de recueillir, principalement dans les Dispensaires de l'O. P. H. S., un assez grand nombre d'observations de garçons dans la seconde enfance, et chez qui l'asthme, apparu depuis 3 à 4 ans, avait résisté aux médications les plus diverses, aux cures thermales les mieux appliquées, aux interventions d'ordre oto-rhino-laryngologique, aux vaccinations les

plus disparates, et chez qui, bien qu'il ne fut pas toujours facile, en l'absence d'une cryptorchidie ou d'une atrophie nette, de déceler un hypogénitalisme qui du point de vue morphologique se différencie encore trop peu des aspects normaux à cet âge, un traitement par des injections d'hormones gonadotropes ou de testostérone, et parfois ces deux substances alternées ou administrées successivement, fit disparaître presque immédiatement les crises ou plus exactement commença par diminuer leur intensité, puis les espaça et finalement les supprima en un temps relativement court. Parallèlement le poids, généralement s'élevait et d'autres tares, l'énurésie par exemple, ou des dermatoses, ne tardaient pas à disparaître. Nous avons cité, à titre d'exemple, une observation schématique de ces faits (observation XIII) qui se déroule actuellement avec une année de recul et dont la guérison nous semble par conséquent très probable. MARANON cite de son côté le cas d'un enfant de neuf ans, atteint d'un syndrome adipo-so-hypogénital prépubéral typique, avec adiposité intense et distribution nettement eunuchéoïde de la graisse. Les testicules étaient petits avec cryptorchidie transitoire (signe de l'ascenseur), le pénis très grêle; le métabolisme basal de — 25 %. Il n'existait pas d'antécédent de famille, ni personnel, ni de type allergique : l'enfant souffrait de crises d'asthme typique. MARANON prescrivit un traitement testiculaire et thyroïdien, mais il ne put en savoir le résultat. Cette observation incomplète montre du moins la con-

cordance frappante entre les troubles hormonaux et l'apparition du syndrome asthmatique, et notre expérience personnelle nous permet de supposer facilement que le résultat a dû être rapidement encourageant. Nous nous fondons aussi sur les constatations de HAIBE et sur celles de DUDAN, lequel écrit très judicieusement : « Toute la complexité des facteurs nerveux et endocriniens de l'hypersensibilité congénitale d'un tempérament héréditaire, fixé souvent par une ou plusieurs générations d'ascendants, s'offre comme un problème thérapeutique quasi-insoluble... De fait, la morphologie de ces malades résiste si fortement, si vivement aux tentatives de remaniement, que l'on renonce le plus souvent à de telles interventions pour en revenir à une thérapeutique plus symptomatique. La « chasse aux allergènes » devient, du reste, très vite la préoccupation essentielle du médecin, du malade ou de sa famille. Or, ces malades sont souvent porteurs d'une dysendocrinie... En restant le plus près possible des faits, et recherchant toujours un caractère pathologique commun, j'ai observé la fréquence, chez ces malades, de l'*hypogénitalisme*. Cet hypogénitalisme est parfois prédominant sur les autres manifestations endocriniennes ». Les lignes suivantes sont essentielles : « L'étude de l'hypogénitalisme est naturellement plus facile chez les garçons que chez les fillettes. Le petit volume des organes génitaux externes, le retard de la descente testiculaire, sont des tests suffisants et fréquents. La plupart des auteurs atta-

chent peu d'importance à une intervention asthmogène possible de ces endocrines dans le sexe masculin. Et cependant, la sécrétion interne des glandes génitales étant physiologiquement continue, son insuffisance doit se faire sentir en dehors aussi des périodes les plus apparentes de la vie sexuelle. Et la morphologie, l'individualité accusée de ces malades, *se retrouvant dans quelques traits essentiels, de la naissance à l'âge avancé, on peut conclure que les insuffisances trop grandes de cette sécrétion interne sont probablement responsables, pour une part tout au moins, des accidents asthmatiques à n'importe quel âge de leur existence.* L'expérimentation thérapeutique n'est pas venue détruire cette hypothèse, malgré son schématisme et le fait d'écarter à priori les autres facteurs endocriniens, et tout ce que nous connaissons des synergies glandulaires. L'opothérapie orchitique ou ovarienne est souvent efficace, parfois suffisante à elle seule pour enrayer longuement les manifestations asthmatiques ».

On nous pardonnera cette longue citation. Elle nous a paru importante pour la raison que sur un sujet d'une portée pratique aussi vaste que le traitement si souvent épineux de l'asthme infantile. DUDAN parvient à des conclusions trictement superposables à celles que nous avons exposées dans les paragraphes précédents. De ces deux groupes de recherches indépendantes, il nous paraît donc logique de conclure que, pendant la seconde enfance, tou-

tes les fois que l'on sera en face d'un asthme dont la cause ne sera pas évidente et dont la guérison aura été rebelle aux thérapeutiques habituelles de ce syndrome, il sera nécessaire de formuler l'hypothèse d'un asthme entretenu par des perturbations hormonales, d'ordre testiculaire ou ovarien, même quand le jeune malade ne souffrira apparemment d'aucune anomalie morphologique de son développement, non plus que d'aucune tare endocrinienne éclatante.

A ceux qui chercheront des objections dans la pathologie comparée; qui diront par exemple que la tuberculose est rarement évolutive à cette période de l'existence, nous répondrons que la tuberculose, pour des raisons qui d'ailleurs nous échappent, est en général très rare à la même époque, au lieu que l'asthme est une maladie assez commune, et s'il faut un dernier témoignage à l'appui de notre argumentation, nous l'emprunterons aux statistiques dont les chiffres, avec une concordance impressionnante, nous enseignent que l'asthme de la seconde enfance est trois fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles: 113 garçons et 55 filles sur les listes dressées par LESNE et Mlle DREYFUS-SÉE qui s'étonnent de « cette prédisposition *inexpliquée* du sexe masculin ». Le sens masculin de la prédisposition nous échappe en effet jusqu'ici, mais le fait qu'une prédisposition nette existe ne demeure mystérieux que pour ceux qui pensent, avec les mêmes auteurs,

que « l'asthme infantile débutant à un âge où le fonctionnement des glandes génitales est pratiquement très réduit, et cessant lors de la période d'éveil de ces glandes, ne devrait subir que très peu l'influence du sexe ». Il la subit en tous cas, et il révèle ainsi, dans une démonstration supplémentaire, le rôle capital des facteurs hormonaux sur le déclenchement des crises, et sur leur retour.

II. — L'ASTHME A LA PUBERTÉ.

Les relations de l'asthme et de la puberté sont résumées dans trois formules qui raillent justement les suffrages de tous les auteurs. La première est que l'asthme s'éveille souvent à l'époque de la puberté. Nous connaissons déjà les deux autres. Quand il survient de bonne heure, l'asthme de la seconde enfance s'efface de lui-même vers la dixième année, parfois un peu après, à la puberté au plus tard. Apparaît-il au contraire à l'âge où, né plus tôt, il aurait dû spontanément finir? Alors il s'attachera au malade et ne le quittera plus, même quand viendront l'âge adulte et l'âge mûr. Jusqu'ici, pourquoi n'a-t-on tiré aucun enseignement pratique de ces trois constatations empiriquement objectives?

I) L'asthme apparaît souvent à la puberté. Il est inutile d'insister longuement sur ce fait dont chacun de nous

vérifiera la réalité dans ses souvenirs cliniques. Il est également superflu de rappeler qu'il a changé d'expression séméiologique et revêt immédiatement les caractères de l'asthme de l'adulte. Ce second fait souligne bien déjà, pourtant, que les rapports de la puberté et de l'asthme ne sont pas simplement régis par le hasard, entendons ces sorties plus fréquentes, ce surmenage scolaire, ce changement de vie que la majorité des auteurs se contentent d'invoquer au chapitre étiologique des affections qui surviennent ou sont particulièrement fréquentes à cet âge. Ce qui montre davantage encore l'intimité des relations entre l'asthme et les modifications hormonales dont l'organisme est alors le siège, ce sont les cas très nombreux où ce syndrome s'associe à d'autres phénomènes pathologiques ou s'intrique avec eux, et où les traitements particuliers de chaque affection échouent systématiquement, alors qu'une thérapeutique univoque, d'ordre purement hormonal, suffit en quelques semaines à simultanément supprimer. Nous avons suivi une jeune fille de 17 ans, réglée à 13 ans 1/2, et bien portante jusqu'à la puberté. Les premières règles avaient été très abondantes, puis s'étaient progressivement ralenties et espacées. En même temps que ces modifications de l'écoulement sanguin, s'étaient installées des crises d'asthme, survenant régulièrement le premier jour des époques, et répétées jusqu'au dernier jour. Aucun traitement n'était parvenu à enrayer ces succès qui avaient cessé d'eux-mêmes au bout d'une année. Mais aussitôt,

et sans que les règles fussent devenues plus fréquentes ni plus abondantes, une entéro-colite avait fait son apparition et s'était caractérisée par des crises extrêmement pénibles de colite spasmodique survenant également le premier jour ou la veille de chaque période menstruelle, et cessant, comme les attaques d'asthme, dans les jours qui suivaient cette douloureuse menstruation. La thérapeutique habituelle de ces troubles intestinaux, tentée systématiquement pendant 15 mois, n'avait amené que des sédations purement symptomatiques et n'avait nullement prévenu le retour, constamment prévu, de ces spasmes intestinaux si pénibles que le diagnostic d'appendicite chronique avait été porté comme à l'ordinaire et avait fait décider une intervention chirurgicale qui, comme il eut été logique de le prévoir, n'avait entraîné elle-même aucune amélioration. Nous conseillâmes un traitement par la folliculine qui régularisa dès le premiers mois le fonctionnement de l'intestin, mais fut abandonné au bout de deux trimestres. L'état général demeura excellent pendant un an, puis brusquement les règles, que la folliculine avait rendu très régulières recommençaient à s'espacer, à devenir moins abondantes. Le traitement par la folliculine fut repris, et sans doute à doses trop massives. Les règles cessent alors complètement et les crises d'asthme réapparaissent. Une thérapeutique par les hormones gonadotropes régularisa de nouveau le cycle menstruel, et supprima les spasmes respiratoires.

Il serait inexact d'enfermer dans les modifications exclusives des hormones génitales ou hypophysaires, le mécanisme pathogénique de tous les drames qui troublent l'organisme à l'occasion de la puberté. Il est des cas, HAIBE y a insisté, MARANON en a fourni des exemples typiques, où la responsabilité des accidents doit être divisée entre des anomalies fonctionnelles multiples des glandes endocrines. Les malades bénéficieront souvent d'une thérapeutique associée, thyro-ovarienne par exemple, ou, comme nous en possédons une observation malheureusement trop récente pour que nous puissions en faire plus largement état, thymique et orchitique tout ensemble. De tels faits compliquent le problème pratique du traitement : ils n'enlèvent rien à la règle générale, que nous croyons légitime de formuler ici : l'asthme de la puberté est lié à des dérèglements hormonaux sexuels ou pluriglandulaires, et seules les médications pluriglandulaires ou purement hormono-sexuelles (folliculine, testostérone, hormones gonadotropes) sont capables de constituer, sinon ses thérapeutiques uniques, du moins ses traitements de fond.

II) L'asthme disparaît souvent à l'approche de la puberté. Ce second fait, non plus, ne réclame pas de longs commentaires. Nous dirons simplement qu'il donne un argument supplémentaire en faveur de la thèse que nous avons soutenue plus haut sur la fréquente origine hormono-sexuelle de l'asthme de la seconde enfance.

III) L'asthme apparu peu avant la puberté s'attache au malade et le poursuit jusque dans l'âge mûr. Ce troisième fait nous paraît au contraire très digne d'intérêt: il est riche, en effet, d'une leçon qui ne semble pas avoir été comprise jusqu'ici. Si l'asthme qui survient chez des enfants de 8 ou 10 ans se prolonge au delà de la 13^e, 14^e ou 15^e année, n'est-ce pas pour la simple raison que la puberté ne se produit pas ou qu'ébauchée elle demeure incomplète dans un organisme très mal équilibré? Les observations que nous avons rapportées n'autorisent aucun doute à cet égard. Nous avons cité (observation VI) le cas d'une jeune fille de 22 ans, « asthmatique depuis toujours » et réglée seulement à 19 ans, toujours de façon insignifiante, quoique régulière. Un traitement par la folliculine échoua aussi complètement que les thérapeutiques classiques de l'asthme essayées sans succès pendant quinze ans. Les injections d'hormones gonadotropes réussirent rapidement au contraire à supprimer les crises, et, dans le même temps, à rendre le flux menstruel beaucoup plus abondant. L'asthme était donc lié, chez cette malade, à un infantilisme des organes génitaux que la petite taille de la jeune fille, son caractère un peu puéril auraient dû, de longtemps, nous faire soupçonner. Nous avons cité ensuite l'histoire d'un garçon de 16 ans, dont l'observation (ob. XI) constituait la réplique schématique au cas précédent. Sa taille était d'un enfant de 10 ans, ses organes génitaux d'un volume minuscule. Personne ne s'était

inquiété de cet aspect et tout le monde s'était résigné à voir l'asthme survivre à l'heure de la puberté : à l'heure, disons-nous, non à la puberté qui n'avait pas encore eu lieu, et que des injections longtemps répétées de testostérone associées à l'administration d'hormones gonadotropes parvinrent à déclancher en même temps qu'elles espacèrent et bientôt supprimèrent les crises d'asthme. Cette seconde observation, malgré le dédain dans lequel on avait tenu l'infantilisme, était encore d'une interprétation facile : il en va différemment des deux autres garçons (observation XII et surtout observation XIV) chez qui l'asthme était en rapport avec un hypogénitalisme certain plus qu'un infantilisme. Ici les hormones gonadotropes furent inutiles. L'hormone mâle parvint seule à dissiper rapidement les accès.

On voit que les trois formules dans lesquelles on enferme l'asthme de la puberté se réduisent, grâce à l'analyse, à une conclusion unique. Entre l'hypogénitalisme des jeunes gens précédents et les adolescents qui deviennent asthmatiques à la puberté, il existe en effet tous les intermédiaires, et mieux encore il y a le lien d'une puberté plus ou moins anormale. Pour qu'à la puberté l'asthme éclate ou pour qu'il survive à cet âge, il faut que le passage de l'enfance à l'adolescence soit manifestement troublé. Est-il calme ? L'asthme cède, ou ne survient pas.

III. — L'ASTHME AU STADE DE MATURITÉ SEXUELLE

L'observation de faits précis et clairs; le refus d'en extraire une leçon: cette attitude intellectuelle singulière nous a surpris quand nous avons parlé de l'asthme dans l'enfance et de l'asthme à la puberté. Nous la retrouvons quand nous lisons l'opinion courante des auteurs contemporains sur l'asthme de l'adulte.

a) *Chez la femme.*

Tout le monde répète que l'asthme est souvent influencé par les cycles menstruels, qu'il coïncide volontiers avec des manifestations de dysovarie, bref, que « les relations entre l'asthme et la vie génitale féminine sont patentes » (CORDIER). On s' imagine donc que les auteurs vont tirer de ces faits des enseignements doctrinaux, ou tout au moins, comme WIDAL, ABRAMI et DE GENNES l'avaient suggéré à propos d'un cas voisin, des possibilités de thérapeutiques nouvelles principalement d'ordre glandulaire: il n'en est rien! Les uns ne creusent pas le problème davantage; les autres concluent avec CORDIER: « Comment concevoir si une action directe de l'ovaire en est cause, qu'elle joue tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, alors que rien, cliniquement; ne vient prouver le rôle de l'hypo ou de l'hyperovarie? Car chez toutes ces malades, il est exceptionnel de voir des signes ovariens manifestes (obé-

sité, etc...), alors que les petites dysménorrhées ne sont pas rares. En outre, comme pour les instables thyroïdiens, il y a presque toujours des associations thyro-ovariennes, surréno-ovariennes, etc... Enfin, chez toutes ces malades, les règles sans être cataclysmiques s'accompagnent toujours de signes neuro-végétatifs importants. Ainsi, bien que les faits soient impressionnants au premier abord, que les coïncidences soient souvent nettes, *il n'y a pas de preuve évidente d'une intervention directe de l'ovaire sur l'asthme* ». Et CORDIER ne craint pas de préciser davantage sa pensée: « Sans doute, ajoute-t-il, on a invoqué tour à tour la crise cataméniale, l'oscillation pendulaire vagale, puis sympathique, qui encadre les règles, l'interprétation anaphylactique des menstrues, l'hypertension veineuse d'insuffisance ovarienne, qui préparerait à la colloïdoclasie (VILLARET, SAINT-GIRON, GRELLETY), l'action antianaphylactique de la grossesse, par accroissement de la masse sanguine (A. LUMIÈRE). Mais à toutes ces conceptions, on pourra toujours objecter que la crise cataméniale anaphylactogène est rare, même chez des insuffisantes ovariennes nettes; que le désordre sympathique, pourtant régulier chez mainte asthmatique, n'est pas un déclencheur fréquent, que les accidents se voient davantage chez les dysthyroïdiennes, et qu'on peut parler *d'asthme thyroïdien rythmé par le molimen*. » CORDIER conclut: « En résumé, l'asthme ovarien est très rare; l'asthme chez les thyro-ovariennes est plus fréquent. Mais

plus encore on peut penser que, si les ovaires interviennent, *c'est davantage par la voie humorale, si largement modifiée durant toute la vie génitale, que par une action directe* ».

L'interprétation anaphylactique des menstrues? La crise cataméniale anaphylactique si rare? Oui, pour la plupart des auteurs contemporains, la tâche essentielle est d'insérer les faits qu'ils observent, de gré ou de force, dans les cadres tentants de l'asthme anaphylactique. Et depuis 20 ans, quand on ne parle pas de la thérapeutique standard de l'asthme, on propose *ne varietur* « des procédés de désensibilisation spécifique ou non spécifique ». Semblablement les données retenues pour l'interprétation pathogénique de la crise d'asthme doivent toutes posséder un caractère nettement anaphylactique ou, à défaut, des tests humoraux précis.

Nous nous étonnons de ce sectarisme, et nous ne pouvons nous interdire de penser que le promoteur de l'asthme anaphylactique, en serait surpris beaucoup plus encore. Dans la pensée de WIDAL, ce choc anaphylactique n'était qu'un maillon de la chaîne pathogénique plus complexe dont le déroulement finissait par créer la crise d'asthme. Nous n'en voulons pour preuve que la remarquable observation qu'il publia avec ABRAMI et DE GENNES dans son mémoire classique de 1922. Il s'agissait d'une femme hypothyroïdienne et ménopausique, chez qui l'injection

régulière d'extrait thyroïdien supprima toute crise d'asthme et toute sensibilité aux allergènes polliniques de la rose qui, jusqu'alors, avait déclenché des accès toutes les fois que la malade en respirait l'odeur, et qui, momentanément, exerça à nouveau une influence anaphylactique lorsque, le traitement thyroïdien abandonné, la malade respira à nouveau le parfum de cette fleur. Où trouver un exemple meilleur de l'association des facteurs endocriniens aux facteurs allergiques, et de la disparition de l'asthme anaphylactique non pas grâce à des méthodes de désensibilisation, mais grâce aux traitements du terrain par une médication glandulaire?

C'est bien ainsi — nous l'avons dit quand nous avons étudié le mécanisme pathogénique de l'asthme — c'est bien ainsi que le problème, en effet, se pose, et désormais il importe uniquement de savoir quelle est, chez l'adulte (asthmatique la part des dérèglements hormono-sexuels?) dans l'hypersensibilité du terrain aux facteurs allergiques (allergiques ou autres: atmosphériques, psychique, etc...?).

Un certain nombre de faits vont nous aider à résoudre ce problème :

1° Nous ne citerons que pour mémoire les observations heureuses dans lesquelles l'asthme semble entretenu par quelque lésion anatomique de l'ovaire (kyste ovarien; ovaire scléro-kystique; salpingo-ovaire). En mai 1928, DE JONG a rapporté par exemple l'histoire d'un coryza spas-

modique guéri par l'ablation d'un fibrome, et celle d'un asthme jugulé par la simple ovariectomie (exérèse d'ovaires scléro-kystiques). De tels cas sont rares, et le mécanisme de l'asthme ne peut encore y être clairement interprété. S'agit-il ici de perturbations hormonales? Les lésions des organes génitaux modifient notablement et même suppriment la menstruation, et c'est peut-être par cette voie détournée que chez des femmes prédisposées par une épine irritative broncho-pulmonaire, elles feraient apparaître ou entretiendraient le syndrome asthmatique. Mais il resterait à expliquer pourquoi l'ovariectomie entraîne la guérison des spasmes respiratoires: du point de vue hormonal la castration ne fait en effet que substituer un dérèglement à un autre, et comme la ménopause naturelle, elle crée donc souvent des asthmatiques. Ainsi ce premier groupe de faits est encore d'une interprétation très obscure.

2° Le second groupe comprend les femmes qui souffrent de perturbations menstruelles évidentes : augmentation ou diminution soit de l'abondance, soit de la durée des règles; allongement ou raccourcissement de la période intermenstruelle; anarchie complète du cycle. Or beaucoup de ces malades sont également asthmatiques, et les relations des crises avec les troubles menstruels sont alors évidentes sur le plan chronologique. Tantôt les accès apparaissent ou s'exagèrent dès qu'il existe un retard, et s'atténuent lorsque le flux menstruel apparaît. Tantôt les

règles sont insuffisantes et la dyspnée se prolonge après la menstruation; tantôt elles se rapprochent et les accès surviennent presque continuellement; tantôt enfin, comme y ont insisté CLAUDE et ALLEMANY-VALL », après une période plus ou moins longue, au cours de laquelle les crises d'asthme coïncident avec des menstruations normales, le cycle menstruel se dérègle complètement, tandis que l'asthme survient à toute époque du mois ». Le parallélisme est donc frappant. Il ne suffit pas sans doute pour affirmer que les crises de dyspnée sont causées par une perturbation de la physiologie endocrine des ovaires. Mais l'efficacité du traitement opothérapique par l'hormone folliculaire, la progestine ou les sels de testostérone « en faisant disparaître à la fois l'asthme et les troubles menstruels nous donne la preuve de l'origine endocrinienne de certaines dyspnées ». (CLAUDE et ALLEMANY-VALL).

Cette preuve, nous l'avons donnée par plusieurs de nos observations. D'autres l'ont administrée également par des faits d'une précision rigoureuse. Citons cette malade de CLAUDE et ALLEMANY-VALL (observ. XXIX de leur mémoire) chez qui l'asthme avait débuté à l'âge de 6 ans sous l'influence apparente d'un refroidissement. « Vers 14 ans, on avait noté une amélioration très sensible, mais les règles qui survinrent à cet âge furent très anormales: elles étaient peu abondantes et avaient de fréquents retards. Après une amélioration d'un an, les crises redevinrent très fréquentes et violentes, apparaissant surtout

avant les règles. Lorsque nous examinons la malade, elle est dans un état d'asthme subintrant et se fait de nombreuses injections journalières d'adrénaline, qui la soulagent peu de temps. La menstruation est à ce moment en retard de quelques jours. Devant l'inefficacité de l'adrénaline, un traitement opothérapique est essayé. *Les hormones folliculaires amènent un résultat immédiat: amélioration, puis disparition de l'asthme.* Après une cure au Mont-Dore, la malade continue à suivre son traitement ovarien pendant 4 mois; la santé est parfaite et la menstruation tout à fait normale. L'arrêt de ce traitement est suivi de nombreuses perturbations dans le cycle menstruel, irrégularités et retard avec une légère tendance à la dyspnée. La reprise du traitement opothératique fait disparaître tous ces troubles... Il s'agit d'un asthme par insuffisance ovarienne ». F. BORDET cite de même le cas d'une jeune femme de 30 ans, aménorrhéique depuis 10 ans, qui vit instantanément disparaître de violentes crises d'asthme sous l'influence d'une médication thyro-ovarienne. PINNERS, FISCHBERG ont rapporté des faits du même ordre. Nous terminerons ce rappel par l'observation d'une jeune femme de 25 ans dont MARANON nous dit qu'elle fut réglée à 16 ans et eut d'abord des règles régulières, mais douloureuses et peu abondantes. Or elle devint asthmatique et les accès coïncidèrent avec des retards de la menstruation ou des périodes aménorrhéiques qui duraient quelquefois jusqu'à trois mois; un traitement opothératique folli-

culinique et lutéinique fut institué. Douze mois plus tard MARANON revit la malade: ses règles s'étaient régularisées, et l'asthme ne s'était pas reproduit. Ici, nous saisissons sur le vif le lien entre le caractère anormal de la menstruation et l'asthme qui ne survient que lorsque les règles perdent leur cycle régulier — en même temps que nous voyons, là encore, la relation directe sous l'influence d'un traitement exclusivement hormonal, entre la disparition des crises et le retour des règles à la régularité.

3° Allons-nous conclure que l'asthme hormono-sexuel n'apparaît que si la menstruation est notablement troublée? Au premier abord, un troisième groupe de faits se dresse contre cette conception. Il comprend les malades dont le cycle menstruel se déroule, semble-t-il, *d'une façon absolument normale*, mais chez lesquelles l'apparition des accès asthmatiques ou leur aggravation est régulièrement liée à la venue des menstrues. Ce groupe est nombreux. « Lorsque les périodes menstruelles sont normales, écrivent encore CLAUDE et ALLEMANY-VALL, on observe très souvent chez les asthmatiques, *dans une proportion approchant 50 %*, une augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises, au cours de la période prémenstruelle ou menstruelle. » Il s'agit là d'un rapport chronologique qui ne manque pas d'être déjà fort suggestif. Tantôt c'est environ 10 à 14 jours avant les règles que l'asth-

me se déclenche, tantôt la veille ou le premier jour de la perte de sang, tantôt enfin entre les deux dates précédentes, soit du 8^e au 3^e jour avant le flux menstruel. On ne peut en pareil cas invoquer une simple coïncidence. « Telle femme n'est, en effet, atteinte d'asthme qu'une fois par mois et précisément à une date fixe, toujours la même, du cycle cataménial. Telle autre souligne que ses accès dyspnéiques, presque quotidiens durant la phase menstruelle cessent brusquement lorsque débute l'écoulement sanguin. Telle autre enfin, qui souffre d'une oppression à peu près continue, remarque une exacerbation nette des crises et leur fréquence accrue au voisinage des époques. » (CHIRAY, MOLLARD et DURET). Là encore, le traitement hormonal supprime rapidement les accès, à la condition qu'il soit judicieusement choisi et régulièrement administré, et inversement (nous en avons cité des exemples personnels typiques), il les aggrave ou les fait réapparaître aussi souvent que, par erreur, on a la malchance d'administrer l'hormone antagoniste.

La tentation serait donc grande de penser, dès qu'un lien chronologique les enchaîne au déclenchement systématique de l'asthme, que les règles normales, au même titre que les dysménorrhées ou les aménorrhées sont capables de faire naître ou d'aggraver les accès. Cette conclusion toutefois serait indigne d'un esprit attentif. Les perturbations menstruelles évidentes ne résument pas en effet

l'ensemble des anomalies de la fonction sexuelle féminine. Bien des règles ont une apparence normale, qui en réalité sont troublées. « Souvent, écrit DURET, la malade prétend avoir des menstruations régulières, mais l'interrogatoire minutieux révèle une série de désordres latents, en particulier des malaises prémonitoires: bouffées de chaleur, sensation de lourdeur dans le bas-ventre, congestion mammaire, troubles du caractère à type d'excitation ou de mélancolie. Il y a, en effet, selon nous, bien des hyperfolliculinies frustes, ou plutôt cachées. » Il en est de même, ajouterons-nous, des hypofolliculinies ou des troubles (et même surtout des troubles) de la sécrétion lutéinique. Si, à l'exemple de DURET, nous retranchons ces règles faussement normales des règles qui méritent vraiment cette épithète, nous devons conclure que la menstruation saine ne retentit pas fâcheusement sur l'asthme, et que la meilleure preuve de cette affirmation est donnée par les observations des malades traitées par l'hormone sexuelle adéquate. Une fois les règles rétablies dans leur cours normal, l'organisme échappe aux désordres cycliques précédemment constatés.

4° Faut-il conclure qu'au stade de maturité sexuelle les femmes asthmatiques sont toutes des malades dont les règles ont des désordres apparents ou cachés? Cette assertion serait pareillement erronée car il existe des asthmes réflexes, des asthmes purement bronchiques, et car si nous

demeurons sur le plan strict des asthmes à base endocrinienne, il y a pareillement des asthmes purement thyroïdiens tels que celui dont la malade de WIDAL, ABRAMI et DE GENNES était un remarquable exemple, et il y a peut-être aussi des asthmes parathyroïdiens, des asthmes pancréatiques, des asthme surrénaux, etc... Il convient d'ajouter que, s'ils ont le grand tort de les promouvoir au rang de généralités cliniques, CORDIER, MOUNIER-KUHN ont parfaitement raison de décrire des asthmes pluri-hormonaux, thyro-ovariens, surréno-ovariens, etc... Aussi bien nous avons rapporté nous-même une observation (observation n° IX) où le succès thérapeutique ne fut complet que le jour où l'on associa à l'administration des sels de testostérone un traitement par la solution de Lugol, par conséquent, la médication de l'hyperthyroïdie. Il n'en demeure pas moins que la base ovarienne de l'asthme est extrêmement fréquente, et même nous paraît si répandue que *lorsqu'une autre cause ne peut être mise en évidence le traitement d'un asthme rebelle doit commencer, selon nous, par une thérapeutique hormono-sexuelle très souvent suffisante au point de rendre inutile toute médication associée, voire même tout remède sédatif* — quitte à la compléter, lorsque le résultat demeurera partiel, par l'adjonction de substances hormonales extraites d'autres glandes.

On nous objectera qu'en face des succès il n'est pas seulement des résultats partiels, mais aussi des échecs com-

plets qui donneront une apparence de raison aux détracteurs de la méthode. Nous en conviendrons volontiers, mais nous demanderons qu'avant de classer ces tentatives dans le chapitre des défaites, on fasse rigoureusement la preuve que l'on a bien essayé sous tous ses aspects la thérapeutique si nuancée et riche en surprises, par les hormones sexuelles. Il y a 20 ans, on ne connaissait guère que les extraits totaux, et l'on sait aujourd'hui leur impuissance fréquente. Il y a 12 ans, la seule hormone ovarienne identifiée était la folliculine, et l'on commençait à prendre l'habitude de classer tous les troubles de la menstruation dans le groupe uniforme des insuffisances ovariennes. Or, à côté de succès éclatants, la folliculine connut des échecs non moins retentissants, et c'est peut-être parce qu'ils ont gardé ce souvenir que tant d'auteurs, en particulier CORDIER, continuent à nier l'origine hormonale de ces asthmes « où rien cliniquement ne vient prouver le rôle de l'hyper ou l'hypo-ovarie ». Or la découverte des autres hormones génitales a permis d'introduire non seulement des nuances, mais en réalité de véritables oppositions dans le déterminisme confus des faits primitivement rapportés. A côté de l'insuffisance ovarienne totale qui existe à coup sûr, mais qui n'est pas la plus fréquente, à côté des perturbations pluriglandulaires dont les modalités se multiplient chaque jour, on a pu discriminer les troubles de la sécrétion folliculinique de l'ovaire et leurs diverses modalités. Celle-ci peut être soit diminuée, soit exagérée, et à chacun de ces

deux syndromes d'hypo et d'hyper-folliculinie correspondent naturellement des indications différentes, ainsi que nous l'avons, ici-même, pour l'asthme, démontré, par des exemples multiples. Il existe aussi les troubles de la sécrétion du corps jaune. *Avant de rejeter la base génitale d'un syndrome asthmatique, il faut donc être certain que la médication choisie n'a pas été appliquée à contre sens. Mieux encore, il importe en cas d'échec, de remplacer une hormone par une autre et ne pas craindre de multiplier ces tentatives.* Il arrivera souvent qu'un succès, plus lent qu'à l'habitude, viendra alors récompenser cet effort. Nous nous souvenons personnellement d'une jeune femme dont l'asthme, lié chronologiquement à des règles très désordonnées, souvent absentes, résista successivement à la testostérone, à la folliculine, à la progestine et, contre notre attente, disparut presque aussitôt que nous pûmes entreprendre un traitement par des injections d'extraits de muqueuse utérine.

On objectera enfin que les résultats des thérapeutiques hormonales sont quelquefois passagers, et qu'après deux ou trois mois d'accalmie l'asthme reparaît de plus belle, souvent même à mesure qu'on entreprend une nouvelle série d'injections. Mais qu'on y prenne garde : l'asthme ne récidive pas seul ; le trouble menstruel que la médication avait effacé en même temps que les crises, recommence également. Nous saisissons ici la *loi de l'alternance* sur laquelle MM. CHIRAY, MOLLARD et MASCHAS ont

souvent insisté. Nous trouvons dans le mémoire de CLAUDE et ALLEMANY-VALL l'histoire d'une femme de 22 ans (observation XXVII) « dont l'asthme, âgé de huit ans et surtout marqué depuis deux ans, disparaît d'abord immédiatement après un traitement par l'hormone folliculaire, traitement qui rétablit du reste, l'état général de façon parfaite. Mais les crises reparaissent immédiatement après un accouchement prématuré et, cette fois, la folliculine échoue et l'asthme ne s'efface à nouveau que sous l'action d'un traitement par le corps jaune ». « Nous possédons nous-mêmes plusieurs observations d'asthmatiques longtemps améliorées par les sels de testostérone, puis devenues rebelles à cette méthode et calmées alors, par l'administration de folliculine. Peut-on croire que le traitement avait à la longue, transformé une hyperfolliculinique en une folliculinémique normale, puis dans un stade ultérieur, fait passer la malade du stade de folliculinémie équilibrée à un stade d'hypofolliculinémie? » Aujourd'hui, nous n'hésitons pas à l'affirmer. « En tous cas, l'asthme et les troubles des sécrétions hormonales sont des types parfaits de maladies qui ne s'exercent pas à sens unique. » (CHIRAY, MOLLARD et DURET.)

On voit que ces objections se retournent en arguments positifs. Il nous paraît légitime de conclure : chez toute femme adulte dont l'asthme résiste aux traitements habituels ou récidive sans cesse même si les règles sont apparemment normales, et même si les rapports chronologiques

entre les menstrues et les crises ne sont pas de prime abord évidents, il convient de songer à l'influence sournoise, mais déterminante d'une menstruation perturbée, d'en rechercher le sens qualificatif exact, et de fonder sur ce diagnostic endocrinien un traitement dont les résultats montreront souvent la brillante et rapide efficacité.

b) *Chez l'homme.*

Les rapports de l'asthme avec des troubles hormono-sexuels sont beaucoup moins connus chez l'homme adulte, bien que CURSCHMANN, il y a plus de vingt ans, ait signalé leur existence, en insistant du reste aussitôt sur leur rareté. Telle paraît être également l'opinion de MARANON qui, dans son mémoire au Congrès du Mont-Dore cite des exemples typiques d'asthmes testiculaires chez les enfants et les adolescents, signale aussi un cas d'asthme à la ménopause, mais ne fournit aucune observation d'asthme hormono-sexuel pur chez l'homme placé entre ces deux époques de la vie.

Reconnaissons avec MARANON « qu'il était difficile jusqu'à ces derniers temps (1932) d'obtenir des extraits testiculaires actifs, et que cela nous a empêché d'avoir une expérience directe touchant l'efficacité de cette opothérapie pure sur l'asthme ». En outre, il est inutile d'ajouter que faute de phénomènes cycliques imposant un rythme régulier ou troublé à l'organisme du malade, il est

assez malaisé de rattacher sans arrière-pensée la répétition d'un syndrome à la perturbation d'une glande dont le dérèglement ne s'exprime point par des signes d'un paralélisme aussi constant que chez la femme. Cependant, voici presque 10 ans que l'hormone mâle est extraite des laboratoires et il est paradoxal de songer que ses applications chez la femme ont été conduites beaucoup plus loin que chez l'homme. Trois ans ont passé depuis que CHOUINARD, dans le service du Professeur CHIRAY, consacrait sa thèse à « l'hormone mâle chez la femme » et « aux manifestations viscérales de l'hyperfolliculinie ». L'étude comparée de la testostérone et de la folliculine lui avaient permis, sur les conseils de MM. CHIRAY et MOLLARD, de chercher, et par la méthode de la preuve et de la contre-épreuve, de découvrir au delà de la sphère génitale proprement dite une série de troubles périodiques ou chroniques, dont l'asthme n'était qu'un exemple et dont la guérison sous l'action des hormones génitales indiquait l'origine hormonale fréquente. Or, une telle étude n'a pas encore été entreprise chez l'homme, si l'on excepte quelques recherches, du reste à peine ébauchées, sur les rapports des sécrétions masculines avec le métabolisme hydro-carboné et, partant, le diabète, ou avec certaines variétés de tétanie fruste ou viscérale (Charles RICHET, MARANON, PERGOLA), on est forcé de constater que les notions actuelles sur l'action de la testostérone s'enferment dans le retard de développement, principalement le

syndrome adiposo-génital; l'ectopie; l'ennuchoïdisme; quelques variétés d'impuissance; la nervosité du retour d'âge; l'hypertrophie de la prostate. On voit que si l'on excepte les malaises de la ménopause, les notions actuelles se limitent strictement à l'influence de l'hormone mâle sur la sphère génitale pure, et qu'elles sont cantonnées — quelle que soit la variété clinique du trouble constaté — dans un dérèglement à sens unique: l'insuffisance sécrétoire ou « hypotestostéronie ».

Or, les recherches que nous avons poursuivies dans le service du Professeur CHIRAY avec MM. MOLLARD et MASCHAS nous ont montré depuis deux ans que l'hormone mâle chez l'homme était ainsi enfermée dans des cadres beaucoup trop étroits que de nombreux faits cliniques viennent souvent déborder. Et nous sommes parvenus, en particulier, à concevoir deux idées nouvelles qui nous semblent très importantes à exposer du point de vue pratique: il est des manifestations viscérales de l'hypotestostéronie; il est aussi des syndromes qui expriment une hypertestostéronie (MOLLARD). L'asthme nous donnera précisément un exemple de ces deux ordres de faits.

a) Il est des asthmes par hypotestostéronie. Répétons encore que l'insuffisance génitale, hors les cas intenses, est d'une appréciation difficile chez l'homme (et même chez l'enfant où trop souvent on la limite à l'étude de syndromes très poussés tels que le type adiposo-génital ou

la cryptorchidie). L'examen physique est rarement d'un grand secours. L'enquête sur les fonctions sexuelles n'est pas non plus concluante, car il existe des impuissances d'ordre hypophysaire (MARANON) et d'ordre psychique ou cérébrale. Il reste le traitement d'épreuve.

Or, nous avons eu l'occasion d'observer, chez l'homme comme chez la femme, des asthmes rebelles aux thérapeutiques les plus variées, et persistant depuis de très nombreuses années; et si intenses que les malades ne parlaient plus de la répétition de leur crise qu'avec un sentiment de découragement profond que complétait un scepticisme total aussitôt qu'on leur proposait une nouvelle tentative thérapeutique. Le traitement par l'hormone mâle fut néanmoins essayé, et comme on l'a vu dans l'observation n° XIV, il provoqua, dès les premières injections, une atténuation des crises, puis leur espacement et finalement leur disparition. Il est à noter que la testostérone fut administrée à l'exclusion de tout autre remède, et que le succès fut d'autant plus frappant et complet que l'on recourut à des doses plus fortes. Dix milligrammes ont une action peu marquée, et ne peuvent, selon nous, être injectés qu'au début du traitement, afin d'explorer la tolérance, c'est-à-dire de vérifier l'hypotestostéronie supposée. Pour obtenir une action thérapeutique, il faut presque toujours recourir, aussi vite que possible, à des doses de 25 milligrammes qu'on répètera trois fois par semaine. Ce parallélisme entre le degré de l'amélioration et la dose est un

argument en faveur de l'asthme par insuffisance testiculaire. Un autre, mais il est inconstant, est fourni par l'interrogatoire qui révèle souvent que l'asthme remonte à la seconde enfance, a résisté à la puberté, s'est poursuivi sans raison apparente dans l'âge mûr: or, nous savons désormais, que l'asthme qui dure de la sorte est souvent l'expression d'un hypogénitalisme que nous ont enseigné nos observations de jeunes gens asthmatiques traités par la testostérone, et il est légitime de penser que les adultes ne diffèrent de ces adolescents que pour la raison fortuite que le même trouble n'a été traité que plus tard. Le troisième argument, le meilleur, est celui que nous avons placé en tête: le succès du traitement d'épreuve.

b) Il est des asthmes par hypertestostéronie. Ce syndrome, décrit par MOLLARD, MASCHAS et LÉGER est encore inconnu de la plupart des auteurs. Dans un cadre dont les grandes lignes sont fixes et dont la vérification rigoureuse est assurée par le dosage des corps cétoniques urinaires, MOLLARD, MASCHAS et LÉGER ont placé une série de troubles qui peuvent être créés par hypersécrétion d'hormone mâle, au même titre que par une hyposécrétion, absolument comme chez la femme il existe des manifestations pathologiques, génitales ou viscérales, qui sont le fait tantôt d'une hypo et tantôt d'une hyperfolliculinie. L'asthme nous en donne une preuve.

Remarquons d'abord qu'en 1917 MARANON a eu le

mérite de publier: « un cas d'asthme typique chez un jeune homme de 19 ans avec insuffisance testiculaire: on a obtenu d'excellents résultats avec l'opothérapie ovarienne ». L'expression insuffisance testiculaire est certainement inexacte, mais la science de l'époque ne permettait pas d'en concevoir une autre. Elle dictait de même cette conclusion que MARANON sera sans doute le premier, aujourd'hui, à dire qu'elle est largement dépassée, bien qu'il la formulât encore en 1932 au Congrès du Mont-Dore: « Ces résultats (ou ce résultat) que nous n'avons d'ailleurs pas eu l'occasion d'obtenir à nouveau, ne peuvent pas nous étonner, aujourd'hui que nous savons que, dans beaucoup de ses aspects, la thérapeutique gonodale n'est pas sexuellement spécifique ».

En fait, nous croyons qu'il existe, à côté des asthmes par insuffisance testiculaire ou hypotestostéroniques, des asthmes par hypersécrétion testiculaire ou hypertestostéroniques (MOLLARD). Nous avons publié le cas (observation XV) d'un homme de 35 ans, asthmatique ancien, et véritable infirme, malgré l'intégrité de son état général et de ses fonctions sexuelles. Un traitement par les extraits ovariens puis la folliculine buccale entraîna rapidement une amélioration que les autres méthodes avaient été incapables d'amorcer, même une cure par la solution de Lugol qu'avait paru indiquer un ensemble de symptômes tels qu'une nervosité excessive, une tachycardie constante, un

amaigrissement continu, une insomnie permanente, même après la fin des crises, et un léger tremblement. C'est à dessein que nous insistons sur ce point, car les hypertestostériniques sont souvent « des laissés pour compte de l'hyperthyroïdie » (MOLLARD).

Nous avons eu plus récemment l'occasion d'observer un malade de 39 ans, dont l'adolescence avait été normale, et dont les fonctions sexuelles étaient parfaitement conservées. De 20 à 37 ans, il avait souffert de bronchites à répétition, et l'asthme, après ce long stade de dissimulation, avait fini par lever le masque pour révéler par des attaques fréquentes, constituées par des crises intenses, son véritable visage, complété par une nette eosinophilie. L'adrénaline, l'éphédrine, la belladone, le gardénal étaient sans action. Le malade n'obtenait une sédation, toute temporaire, que sous l'action d'un médicament complexe (éphédrine, belladone, lobélie, euphorde, iodure de caféine, benzoate de soude). Puisque l'éphédrine et la belladone — employées seules — avaient une action nulle, nous pensâmes que l'activité de ce remède était due à l'iodure de caféine, et qu'une base hyperthyroïdienne était la raison d'être de cet asthme qu'aucune autre cause ne pouvait non plus expliquer : poumons normaux ; polypes nasaux enlevés et voies respiratoires supérieures devenues entièrement normales. Un traitement par l'iode fut donc entrepris et ne donna aucun résultat. L'asthme

demeurait aussi fort, et l'attaque contre laquelle nous cherchions à lutter durait sans interruption depuis quatre mois. Avant de poursuivre l'idée d'un asthme hyperthyroïdien, et parce qu'entre temps un métabolisme basal avait révélé une augmentation insignifiante ($+ 10$), nous eûmes l'idée de recourir à la folliculine et nous conseillâmes de pratiquer pendant trois semaines trois injections hebdomadaires d'un milligramme (10.000 unités) de cette hormone. L'asthme devint moins intense à la fin de la première semaine, puis cessa complètement dès la fin des injections. L'amélioration se maintint pendant un mois et demi, puis de nouveau à l'occasion d'une « grippe » les crises reparurent. Une reprise du traitement par la folliculine buccale fut décidé. L'observation est en cours. A noter que l'hormone féminine fut parfaitement tolérée, ne provoqua aucune diminution des fonctions sexuelles et n'eut que le minime inconvénient de faire naître, à la fin du traitement, dans les régions mammaires, quelques pesanteurs qui disparurent spontanément dès que les injections furent cessées.

Les observations que nous rapportons sont trop peu nombreuses pour que nous puissions formellement conclure. L'efficacité rapide de la testostérone dans un cas, de la folliculine dans l'autre, sur les asthmes chroniques, rebelles aux thérapeutiques les plus diverses et les plus longtemps poursuivies, nous autorise cependant à formuler

l'hypothèse que l'asthme de l'homme adulte, autant que l'asthme de la femme à la phase de maturité sexuelle est souvent lié à une anomalie variable des sécrétions hormono-sexuelles, et doit, quand aucune autre cause précise ne peut être mise en évidence et lorsque les autres méthodes de cure ont échoué, conseiller un essai de thérapeutique par l'une ou l'autre de ces substances hormonales.

VI. — L'ASTHME PENDANT LA GROSSESSE

Nous serons moins longs sur les rapports de l'asthme et de la grossesse, car ils sont beaucoup mieux connus. Tout le monde sait que beaucoup d'asthmatiques cessent d'avoir des crises aussitôt qu'elles deviennent enceintes pour recommencer du reste à souffrir dans les jours qui suivent l'accouchement où pendant les suites de couche. Et personne n'ignore qu'un certain nombre de femmes généralement normales, inversement deviennent asthmatiques dès qu'une grossesse survient, et puis cessent de l'être immédiatement après la naissance de l'enfant, sauf à le redevenir chaque fois qu'elles seront enceintes à nouveau.

Ce qui nous paraît beaucoup moins connu, c'est l'interprétation pathogénique de ces constatations opposées.

1° Comment expliquer l'action bienfaisante de la grossesse sur certains asthmes antérieurs? Les explications proposées sont sans doute nombreuses. On a parlé de « l'au-

tothérapie de la grossesse » (PARHON), de l'action antagoniste du corps jaune à l'égard de la glande thyroïde (GUYOT, CREYX et leurs collaborateurs). Nous avons observé nous-mêmes un cas de ce premier groupe, chez une malade que nous avons suivie il y a quatre ans, à la consultation du service du Professeur CHIRAY. Il s'agissait d'une jeune femme de 30 ans, asthmatique depuis la puberté, et sujette à des accès de plus en plus rapprochés contre lesquels nos efforts échouèrent aussi complètement que les essais des médecins qui nous avaient précédés. Or la malade disait que les seules périodes au cours desquelles elle avait été soulagée avaient été celles de trois grossesses, toutes trois déroulées sans la moindre crise asthmaticque. Nous n'avions alors aucune expérience de l'action des hormones hors de la sphère génitale, et nous n'avons donc ni vérifié le type endocrinien de cette malade, ni tenté l'administration de substances hormono-sexuelles. A la lecture des notes que nous avons prises alors, il nous paraît probable, cependant, que cette malade était une hypofolliculinique (menstruation tardive, règles espacées, non douloureuses, toujours minimales, obésité relative, etc.) et nous émettons l'hypothèse que s'il en était bien ainsi, la grossesse qui provoque constamment une folliculinémie et une folliculinurie progressive, avait supprimé l'asthme pour la raison que cette modification hormonale avait rétabli momentanément l'équilibre folliculinique auparavant en défaut. Ce n'est, répétons-le, qu'une supposition,

qui, du moins, a le mérite de s'accorder avec l'ensemble des faits que nous avons observés et rapportés dans les paragraphes précédents. Elle trouve du reste une ébauche de confirmation dans une histoire clinique rapportée par MARANON et concernant une jeune femme de 32 ans, réglée à 14 ans, et aménorrhéique pendant six mois lors de la 17^e année. Ses règles reparurent mais peu abondantes, et depuis lors elle eut des rhumes fréquents accompagnés d'accès d'asthme typique, d'érysipèles et d'urticaire à rechutes périodiques. Or ces trois syndromes cessèrent simultanément dès le début de chacune des trois grossesses que la malade eut dans la suite. Aucun traitement hormonal ne fut malheureusement expérimenté (observation 2486 de MARANON). « Dans ce cas, conclut néanmoins l'auteur, on voit que l'insuffisance ovarienne provoque l'asthme et les phénomènes allergiques... La grossesse les améliore sans doute par l'action du corps jaune gravidique ». Nous croyons plus judicieux d'écrire « par la substitution d'un état passager d'hyperfolliculinie rétablissant chez cette insuffisante le taux normal ou l'équilibre folliculinique ».

2° Comment interpréter inversement l'action fâcheuse de la grossesse génératrice d'attaques d'asthme. On sait que les crises sont souvent d'une intensité extrême chez les femmes enceintes. Mme DELANOE en a publié une observation très nette; PIGEAUD et CONTAMIN ont cité l'exemple curieux d'une tuberculeuse qui, au début de la gros-

sesse, présenta pour la première fois et de façon inopinée un état de mal asthmatique si violent qu'on pensa d'abord à une granulie. C'est au même spectacle qu'ont assisté plus récemment BONAPOS et Ed. LAFONT: Keira, jeune indigène actuellement enceinte de un mois et demi nous fait appeler pour une dyspnée continue à renforcements paroxystiques nocturnes, rebelles à toutes les thérapeutiques mises en œuvre. Depuis près de 15 jours, l'oppression persiste sans cependant inquiéter outre mesure cette gestante, car elle connaît son mal: « cela n'est pas grave, c'est de l'asthme. J'en ai déjà eu lors des autres grossesses » et elle nous conte à peu près de la façon suivante son histoire clinique. A chacune des deux grossesses antérieures elle a présenté du 2^e au 6^e mois un pareil état d'essoufflement ne cédant passagèrement qu'après les piqûres qu'un confrère lui administrait tous les deux jours ». Il en était ainsi pareillement chez une malade de MARANON, laquelle eut au 5^e mois d'une quatrième grossesse des crises d'asthme si rebelles et une dyspnée si rapidement grave que l'on fut obligé de pratiquer l'avortement six semaines plus tard. Pendant les cinq jours suivants, l'asthme disparut tout à fait, pour reparaitre ensuite pendant un mois, et pour s'effacer ensuite définitivement. Il y a là cette preuve et cette contre-épreuve dont la recherche constitue l'un des leit-motiv de cet ouvrage, et qui ne permettent pas de mettre en doute la responsabilité de l'état

gravidique dans l'apparition du syndrome. Elles nous autorisent par contre à rejeter les innombrables théories gravidotoxiques, qui contiennent des mots beaucoup plus que des idées — et les troubles thyro ou parathyroïdiens que quelques cliniciens contemporains veulent nécessairement invoquer. Le fait saillant des observations qui précèdent est tantôt la répétition de crises d'asthme aussi souvent que la grossesse recommence, tantôt le parallélisme rigoureux entre la suppression de la grossesse et la disparition de l'asthme.

Comment ne pas voir là une relation directe, précise entre l'asthme et les perturbations hormono-sexuelles que la gravidité entraîne.

Nous pensons que tout dépend du rapport entre l'état hormono-sexuel antérieur et l'état hormono-sexuel modifié par la grossesse. L'état hormonal antérieur était-il anormal? La grossesse en rétablissant l'équilibre supprimera les troubles cliniques créés par ce dysfonctionnement. Était-il normal au contraire? La grossesse en venant le modifier, pourra faire apparaître des accidents qui varieront suivant l'épine irritative et qui, chez quelques malades, seront des crises d'asthme. On conçoit de la sorte que ce syndrome surviendra chez une malade, et disparaîtra chez une autre; qu'il débutera chez l'une dès les premières semaines, au milieu du cortège des troubles dits sympathiques, et ne prendra naissance que vers le cin-

quième mois chez une autre, au moment de l'intensité maxima des corps jaunes gravidiques (VIGNES) et que nous ayons ainsi « un nouvel exemple de causes identiques agissant de manière différente sur l'asthme » (MARANON). On voit enfin que le traitement sera tantôt l'administration de lutéine, tantôt celle d'hormones gonadotropes, etc...

V. — L'ASTHME A LA MÉNOPAUSE

Les rapports de l'asthme et de la ménopause sont également très bien connus. CURSCHMANN, FISHBERG, JIMENEZ DIAS, MARANON, JACQUELIN et ses collaborateurs leur ont consacré des études dont les conclusions sont concordantes: à l'âge critique, il est des asthmes qui guérissent; il en est d'autres qui se transforment; il en est enfin qui débudent.

1° A la ménopause, il est des asthmes qui guérissent. On se souvient d'une observation de WIDAL, ABRAMI et DE GENNES. Les crises deviennent moins intenses, s'effacent puis disparaissent totalement. Quoiqu'en pense CORDIER (« disparition, plus fréquente que l'éveil à la ménopause »), cette évolution favorable est rare (15 % des cas, d'après JACQUELIN et DANIEL), car s'il est quelques cas où la guérison paraît bien complète, il en est d'autres plus nombreux, où l'asthme ne disparaît que pour céder

la place « à une métastase diathésique sur la peau, en particulier sous forme d'eczéma ; mais alors on doit toujours craindre le retour de l'asthme » (JACQUELIN, TURIAF et REVEILLAUD) (25 %).

2° A la ménopause, il est des asthmes qui se transforment. Ce cas est le plus habituel, et de beaucoup (65 % selon les mêmes auteurs). Les grands états de mal deviennent rares, les crises perdent de leur acuité et de leur violence, mais dans leur intervalle une dyspnée permanente s'installe que l'on baptise du nom d'emphysème, le thorax se dilate, les cartilages costaux deviennent rigides, et les infections saisonnières se répètent, les bronchites sont fréquentes, il existe des signes de sclérose vasculaire, un syndrome humoral complète ces modifications séméiologiques devant lesquelles on parle généralement d'asthme intriqué ou d'asthme vieilli. Au total, écrivent JACQUELIN et ses collaborateurs, « l'asthmatique à la cinquantaine subit les diverses manifestations viscérales d'un vieillissement anormalement précoce. Le faciès, l'habitude des malades expriment d'ailleurs bien cette sensibilité prématurée... C'est là un très gros fait de la pathologie générale, qui corrobore avec une grande évidence ce que les déviations morphologiques de la dystrophie ostéo-conjonctivo-élastopathique avaient laissé pressentir chez l'asthmatique jeune ». Soit, disons-nous à notre tour, mais pourquoi ce vieillissement précoce ? Ou, si les deux faits sont liés, pourquoi la dystrophie des jeunes ? JACQUELIN, TURIAF,

RÉVEILLAUD et DANIEL ne le disent pas. Nous devons donc nous le demander plus loin.

3° A la ménopause il est des asthmes qui débudent, et si parfois ils ne se séparent en rien des formes d'un autre âge, souvent par contre ils s'insèrent dans des tableaux particuliers auxquels JACQUELIN et ses collaborateurs donnent les noms très critiquables d'asthme pléthorique de l'homme et d'asthme paraménopausique de la femme. Que de telles entités méritent d'être individualisées, c'est un point que nous ne contestons nullement aux auteurs qui précèdent. Que d'hommes à la cinquantaine ont un faciès sanguin, une obésité commençante, une tension artérielle plus haute et font brusquement des crises d'asthme si impressionnantes que tout d'abord on croit avoir à lutter contre un œdème aigu du poumon ! Il nous souvient d'un malade de 53 ans que de telles crises de dyspnée avaient revêtu du masque des cardiaques et que l'on avait consciencieusement mais vainement traité par la digitale et ses succédanés. Et semblablement, que de femmes du même âge ont soudain la douloureuse surprise d'étouffements nocturnes déclenchés par une simple grippe banale au cours d'une santé qui jusqu'alors avait été normale ! Mais pourquoi JACQUELIN et TURIAF réservent-ils uniquement à cette forme le nom d'asthme ménopausique ? Parce que, disent-ils, « le traitement de fond consistera dans l'administration à hautes doses et sous la forme injec-

table soit des extraits ovariens totaux seuls ou en association avec l'extrait hypophysaire, soit de folliculine ». Cette constatation — nous allons le voir — mérite et même exige d'être élargie; mais avant d'étudier ses divers aspects chez la femme, il convient de nous étonner que JACQUELIN et ses collaborateurs ne l'aient pas faite simultanément chez l'homme. La femme aurait-elle le triste privilège de la ménopause? Le malade pseudo-cardiaque dont nous venons de parler ne fut délivré de son asthme que le jour où nous associâmes la testostérone aux traitements habituels. Le facteur hormonal était donc évident, et ses crises, comme celles des femmes du même âge, méritaient le nom de ménopausique. Notons qu'il ne s'agit pas d'une simple querelle de mots: si la notion de ménopause masculine était plus présente à l'esprit des auteurs, ils éviteraient sans doute d'écrire que « l'évolution comporte souvent une grande résistance au traitement de fond, à moins que l'on ne s'efforce de modifier l'état d'auto-intoxication et de pléthore ».

Au reste, creusons le problème davantage. Il est bien probable, mais nous manquons encore de documents, que l'asthme ménopausique ou pléthorique de l'homme est tantôt amélioré et tantôt aggravé par la testostérone, et par conséquent que la folliculine joue parfois chez lui le rôle antagoniste que nous avons noté plus haut chez l'adulte. Ce qui nous semble certain, c'est qu'il n'est pas

exact de dire que l'asthme ménopausique de la femme a nécessairement pour traitement de fond l'administration de folliculine ou d'extraits d'ovaires. Par une exagération inverse, JIMENEZ DIAZ a prétendu que chez la femme à la cinquantaine, l'asthme avait toujours son assise dans l'hyperfolliculinie. De telles généralisations se heurtent à beaucoup de nos souvenirs. L'asthme de la ménopause est presque toujours influencé favorablement par une thérapeutique hormono-sexuelle, mais celle-ci n'a rien d'uniforme. Elle est tantôt la folliculine, tantôt l'hormone mâle, tantôt l'hormone gonadotrope (CANDORELLI) et ce « démembrement » des facteurs hormonaux nécessaire à la guérison du malade souligne éloquemment l'intimité qui existe à cet âge entre le spasme respiratoire et le dérèglement précis, particulier à chaque cas, de la fonction génitale endocrine.

Un dernier argument la révèle mieux encore: il doit être cherché dans la rareté de l'asthme isolé. Presque toujours quand vient la ménopause, l'asthme s'intègre dans un syndrome complexe aux expressions multiples qui s'améliorent simultanément sous l'action unique d'un traitement hormonal judicieux. Marc DURET en a publié une observation typique: « Mme J..., 54 ans, eut en 1918 un épisode tuberculeux caractérisé par une infiltration du sommet gauche et un court passage de bacilles dans l'expectoration. Cet incident guérit en quelques mois et la malade mena une existence normale, se maria, eut deux

enfants, travailla d'un métier fatigant jusqu'à l'âge de 52 ans. Là, brusquement les forces disparurent, la fièvre, la toux, une expectoration abondante, le retour des bacilles imposèrent le diagnostic de tuberculose et la malade fut envoyée dans un sanatorium. Devant la présence de lésions ulcéro-nodulaires du lobe supérieur gauche, un pneumothorax fut tenté sans résultat et l'on parla d'une thoracoplastie: la malade refusa et fut aussitôt renvoyée du sanatorium. Quand elle vint nous voir pour la première fois, le 16 mai 1940, nous étions en face sans doute d'une tuberculeuse, mais aussi d'une malade dont les règles avaient disparu brutalement depuis 2 ans et qui se plaignait d'une nervosité constante et de bouffées de chaleur incessantes. Elle avait aussi des crises répétées de colite spasmodique et des accès d'étouffement qu'elle appelait de l'asthme. Il ne nous parut pas douteux que l'ensemble de ces manifestations était l'expression d'une ménopause troublée et que la tuberculose était au même titre que la colite ou la nervosité, la traduction extérieure de cette difficile ménopause. Un traitement par l'hormone sexuelle féminine fut entrepris à l'exclusion de tout traitement pulmonaire. Les malaises s'accrochèrent dès la seconde injection, même la toux et l'expectoration. La malade fut alors traitée par l'hormone mâle: les troubles digestifs cessèrent dès la première semaine, la toux et l'expectoration diminuèrent, les râles, nombreux au sommet gauche, cessèrent d'être entendus. Cette malade re-

vint nous voir au bout de six mois: la tuberculose avait cessé d'évoluer, le sommet gauche n'était plus que taché par une cicatrice dense dans un héli-thorax rétracté; mais depuis deux mois la malade souffrait vivement d'un rhumatisme de l'épaule gauche pour lequel elle avait fait un séjour dans un service de médecine de l'hôpital Necker. Les traitements classiques: salicylate, iode, histamine avaient été vainement pratiqués. Personne n'avait songé à rattacher ces douleurs à la même cause que la tuberculose. Il nous suffit pourtant de recommencer le traitement de la ménopause pour que les rhumatismes disparaissent à leur tour ».

On voit, aux faits qui précèdent, l'impossibilité d'étudier l'asthme de la cinquantaine et surtout de le guérir, si l'on fait délibérément abstraction des facteurs hormono-sexuels qui le commandent.

VI. — L'ASTHME CHEZ LES FEMMES CASTRÉES

Si l'on comprend les notions qui précèdent — si l'on retient surtout la vanité des liens nécessaires entre l'asthme et un dérèglement hormonal constamment identique et par voie de conséquence si l'on veut bien admettre que le déséquilibre endocrinien compte en lui-même, quel que soit son sens clinique, on comprendra pareillement que

l'ovariectomie qui — nous l'avons vu — débarrasse parfois la malade de ce pénible syndrome, donne à d'autres sujets l'occasion de pénétrer dans la carrière asthmatique. En 1886, dans son livre intitulé: « Traitement des troubles consécutifs à la castration chez la femme », LISSAC avait déjà publié la curieuse observation d'une malade châtrée qui tous les mois souffrait d'une « congestion pulmonaire » brusque à l'époque des règles absentes (MARANON). Ainsi, d'un côté l'exérèse chirurgicale peut guérir une asthmatique rebelle, et de l'autre côté, l'asthme peut être une forme clinique de la maladie post-opératoire. On ne pourrait s'en étonner que si l'on oubliait les suites contradictoires de la ménopause, telles que nous venons de les rappeler.

A quoi bon, dès lors, insister longuement sur l'asthme des castrées? Nous en avons cité une observation remarquable (observation X *bis*) où le rôle des dérèglements hormonaux apparaît dans son ampleur.

VII. — L'ASTHME APRÈS LA MÉNOPAUSE

Est-il vrai que les hormones sexuelles n'ont qu'une courte carrière, qu'elles n'entrent en action qu'à la puberté qu'elles quittent l'organisme après la ménopause? On l'admet communément, mais nous ne le pensons pas.

Nous avons souligné plus haut l'ensemble impression-

nant de faits qui montrent selon nous l'activité de ces hormones pendant la première et la seconde enfance. Semblablement, notre expérience clinique nous montre que la folliculine ou la testostérone suppriment beaucoup de troubles observés pendant la vieillesse. On a signalé du reste, à 70 ans et davantage, des fibromyomes, des endométriones, des congestions mammaires qui, tous, sont d'origine manifestement hormonale. Qu'est-ce à dire sinon qu'à la ménopause un seul phénomène cesse: l'ovulation et que, jusqu'à la fin de la vie, l'ovaire continue à exercer ses fonctions et à entretenir la féminité? (MOLLARD, LÉGER et MASCHAS). Il en est de même du testicule, et tout ce que l'on peut dire selon nous, c'est qu'un nouveau régime hormonal a simplement pris la place de l'ancien. « De là, comme le démontre cette ménopause brutale que constitue la castration, les fréquentes souffrances d'un organisme dont les hormones modifient leur équilibre, mais où elles demeurent ».

Il est donc légitime de décrire une pathologie du vieillard. Ou plutôt la pathologie du vieillard n'est qu'une forme clinique de la pathologie des vieillards. Nous entendons que les vieillards n'impriment une physionomie spéciale aux maladies dont ils sont victimes que dans le cas particulier où à force de se répéter sur tel ou tel viscère de l'organisme, les dérèglements neuro-végétatifs ou les infections ou les traumatismes ont créé de tels dégâts qu'ils

ont fini par créer des maladies locales évoluant pour leur propre compte et modifiant par là même l'aspect habituel du syndrome clinique initial. On nous pardonnera cet exposé très obscur que nous allons tenter immédiatement de rendre clair, en nous appuyant non plus sur la vieillesse des malades mais sur la vieillesse des maladies. Tout le monde sait depuis LAENNEC que la tuberculose pulmonaire, au fur et à mesure que ses poussées se reproduisent et que, chacune en s'évanouissant laisse pour témoin de son passage de nouvelles altérations anatomiques dans le poumon; tout le monde sait, disons-nous, que la tuberculose, quand elle dure depuis un certain nombre d'années, prend une expression nouvelle à la fois plus complexe et plus sournoise. Plus complexe parce que les signes évolutifs qui longtemps ont accaparé la scène sont mêlés désormais aux symptômes de ces dégâts que SABOURIN nommait si justement: les lésions d'épanchement: bronchite, œdèmes, etc... Plus sournoise aussi, parce que ces seconds symptômes finissent souvent par dominer la scène et mieux le pronostic. Et la tuberculose parvenue à ce stade se cache aussi fréquemment sous un matelas d'emphysème, sous la bronchite chronique ou derrière les gros signes d'une défaillance ventriculaire droite débutante. Ainsi, la complication, à force d'être provoquée par la maladie, a modifié par des troubles mécaniques l'aspect clinique de cette même maladie.

Ce qui est vrai des maladies anciennes est également

possible chez les malades anciens. L'asthme à force de revenir, de créer l'emphysème, de s'entourer de bronchites et de retentir sur le myocarde, peut ainsi chez les malades d'un grand âge, revêtir une forme spéciale que certains nomment l'asthme vieilli, d'autres l'asthme intriqué, et qui, dans son décor de poussées sécrétoires ou de défaillance cardiaque, doit son allure originale à la complication mécanique et non plus au terrain physiologique. Quand elle existe, la pathologie du vieillard doit ainsi son autonomie aux atteintes de la vie pathologique antérieure beaucoup plus qu'à l'involution de l'organisme, invoquée si gratuitement par la majorité des auteurs.

Et ce qui le démontre, c'est précisément que cette involution est inconstante. Que de malades âgés gardent un organisme aussi résistant qu'autrefois ! En particulier, que de vieux asthmatiques ont, leurs crises passées, une santé d'un équilibre parfait ! L'un d'eux, âgé de 82 ans, ne devenait un vieillard que cinq ou six fois l'an quand revenaient les époques des attaques. Dans l'intervalle il était physiologiquement aussi jeune que s'il avait eu vingt ans de moins. C'est dire que l'involution n'est pas un phénomène obligatoire. Pour qu'elle se produise il faut que l'organisme devienne le théâtre d'autres drames que celui qui est simplement de vieillir. Faut-il là encore, invoquer des modifications hormonales et par exemple une diminution considérable du taux des hormones génitales ? Nous

nous garderons de l'affirmer, mais nous rappellerons les succès que Guy LAROCHE et OURY et LARMURIER ont obtenu, grâce aux sels de testostérone contre l'asthénie des hommes âgés, nous citerons les bons résultats que nous a souvent donné l'emploi des hormones sexuelles chez des femmes castrées depuis un très grand nombre d'années, et, pour revenir à l'asthme nous signalerons qu'une de nos malades (observation VIII), dont les crises dataient de la ménopause ne fut améliorée que dix ans plus tard à l'époque où, pour la première fois, elle reçut à côté des médicaments classiques inefficaces, et de la médication hyperthyroïdienne insuffisamment active, quelques injections intramusculaires de propionate de testostérone.

*
**

Ainsi, à chaque âge de l'existence, l'asthme a souvent pour assise une perturbation apparente ou larvée des hormones génitales. Les liens chronologiques entre ce syndrome et la dysfonction endocrine ont sans doute frappé depuis longtemps la plupart des observateurs. Si, les liens pathogéniques les ont laissé indifférents, c'est sans doute pour l'unique raison que l'isolement des hormones sexuelles n'a débuté qu'il y a dix ou douze ans.

Une fois de plus, la découverte de thérapeutiques précises a conduit à la découverte de liens cliniques qui dépassent le problème des relations de l'asthme et des hormones

génitales. Si nous jetons un regard d'ensemble sur les travaux que l'endocrinologie nouvelle a permis d'entreprendre, et si nous considérons en particulier les études que le Professeur CHIRAY et ses collaborateurs ont poursuivies avec méthode depuis trois ans, nous parvenons à deux conclusions d'ensemble grâce auxquelles il nous est aisé de bien limiter le sujet de cet ouvrage : les hormones sexuelles ne sont pas les seules sécrétions endocrine capables d'influencer les facteurs déclenchants de l'asthme ; l'asthme n'est pas le seul syndrome spasmodique susceptible d'être influencé à distance par les hormones sexuelles.

Il est inutile d'insister sur la première réserve. A de nombreuses reprises nous avons parlé des malades améliorés par la médication de l'hypo ou de l'hyperthyroïdie. Il existe de même des asthmes que la paratyrone supprime, et d'autres que l'insuline (à titre curatif, non pas à titre purement pharmacodynamique) ou la cortine paraissent quelquefois effacer. Il n'en est pas moins vrai que de toutes les perturbations endocriniennes qui favorisent le développement de ce syndrome les hormones sexuelles, comme nous nous sommes efforcé de le prouver, sont à beaucoup près les plus agissantes et les plus fréquentes.

Enfin, si l'on se rappelle que l'asthme est un syndrome qui survient toutes les fois que le hasard rassemble en un faisceau trois facteurs bien déterminés : une épine irritative locale, une instabilité neuro-végétative manifeste, une

occasion déclenchante, on établit nécessairement un rapprochement entre l'asthme et d'autres manifestations spasmodiques qui se produisent dans ces mêmes circonstances, et que le destin localise seul dans d'autres organes où elles acquièrent d'autres expressions. Nous voulons dire que l'épine irritative variable, loin de créer tel ou tel de ces accidents, ne fait que le situer tantôt dans un appareil, et tantôt dans un autre, si bien que le mécanisme fondamental du phénomène porte le nom banal de spasme et est exactement le même dans tous les cas, qu'il s'agisse d'une colique hépathique, d'une colite spasmodique, d'une sténose du pylore, d'un accès de tétanie, etc... Il est donc vain de ranger chacun d'eux dans des pathologies viscérales où ils sont en réalité, bien étrangers. On a discuté pendant cinquante ans pour savoir si l'asthme était une névrose ou bien une diathèse. Ces deux théories se rencontrent au lieu de se combattre. L'asthme ou tel autre spasme est une névrose qui survient quand l'organisme possède une certaine diathèse dont la nature demeure longtemps mystérieuse, mais qui devient plus claire au fur et à mesure que nous connaissons mieux le métabolisme normal et pathologique des différentes sécrétions endocrines.

CHAPITRE VII

LE TRAITEMENT DE L'ASTHME PAR LES HORMONES SEXUELLES

Le souci thérapeutique fut la base de nos recherches.

Nous lui devons de nous avoir mené par des tâtonnements qui réalisèrent une véritable expérimentation, dans des conditions qu'aucune technique expérimentale ne saurait assurément donner, à des sanctions dont nous ne croyons pas trop faire, que de souligner le réel intérêt pratique.

Face à la thérapeutique symptomatique de la crise d'asthme, dont quelques articles récents ont souligné l'incontestable danger (1), se dressait une thérapeutique à double voie, visant soit à interdire l'irruption de tout fac-

(1) « Danger des pulvérisations d'adrénaline chez certains asthmatiques. » M. F. CLAUDE, *Presse Médicale*, 12-15 mars 1941.

teur déclenchant dans la vie du malade, soit à faire disparaître l'épine localisatrice.

Empêcher tout facteur déclenchant, ceci exigeait d'abord la découverte de ce facteur déclenchant que l'on s'efforçait de traquer par des investigations minutieuses, dont nous avons déjà souligné l'étendue et l'impossibilité fréquentes. Sans doute pouvait-on espérer dans des cas exceptionnels repérer l'agent dangereux sensibilisateur. En réalité, on ne pouvait interroger tout ce qui approche et qui constitue la vie de l'homme; et aurait-on trouvé un facteur émotif, atmosphérique, etc., pouvait-on conseiller sérieusement à un malade d'isoler sa vie effective, ou de s'enfermer dans quelque immense cage de Faraday, insensible aux variations de l'ionisation atmosphérique?

Pouvait-on attendre mieux de la cure de l'épine irritative? Son extrême diversité sur toute la hauteur de l'arbre respiratoire faisait rapidement comprendre combien ces espoirs devaient souvent demeurer stériles. Si l'on pouvait préciser l'action nocive, et agir sur certaines lésions facilement accessibles, n'était-on pas désarmé devant les lésions trachéo-broncho-pulmonaires sans doute les plus fréquentes?

Restait à intervenir sur le maillon intermédiaire : le système neuro-végétatif.

Or, si la médication sympathicolytique ou vagolytique manifeste une efficacité réelle dans la crise d'asthme, elle

se montre décevante, dans le traitement de fond de ce syndrome respiratoire, et l'on en venait à conseiller contre certains asthmes invétérés l'infiltration d'un ou de plusieurs éléments de la chaîne nerveuse, le ganglion étoilé, les ganglions thoraciques supérieurs. Or, au témoignage de LERICHE et FONTAINE, de WERTHENIER et TRILLAT, ces interventions n'entraînent que des améliorations instantanées.

Bref, le bilan thérapeutique s'avérait pour le moins insuffisant, dans un très grand nombre de cas.

C'est pourquoi grâce à cette notion d'asthme hormono-sexuel et au fait que nous disposons d'un répertoire déjà riche, nous croyons apporter un moyen d'action certain dans un nombre de cas qui nous paraît en vérité très grand.

Nous ne prétendons pas détenir là le remède magique : plutôt nous serions tentés de craindre que par un emploi abusif on ne discrédite une méthode qui mérite d'être étudiée et essayée avec sérieux.

Utiliser une méthode hormonale est un acte qui suppose en premier lieu des notions générales sur les différentes hormones ; en second lieu la connaissance très précieuse de leurs indications particulières, de leur posologie, et de leur rythme d'administration.

I) NOTIONS GÉNÉRALES SUR LES HORMONES SEXUELLES

I. — *La folliculine.* — Découverte en 1922 par ALLEN et DOISY, la folliculine ou oestradiol est l'hormone du premier temps du cycle menstruel, l'hormone féminine par excellence bien que, sans qu'on le sache encore avec une précision suffisante, elle joue pareillement un rôle certain dans le déroulement de la vie hormonosexuelle de l'homme.

La majorité des auteurs s'accordent à reconnaître avec ZONDEK et ASCHEIM que cette hormone est sécrétée par les cellules de la thèque interne du follicule et peut-être aussi par celles qui sont libres dans le stroma : en somme, par toute « la glande thécale de l'ovaire » (DUBREUIL).

Mais on peut également obtenir cette hormone, à partir d'autres organes, tels que le placenta ou le corps jaune et l'on en trouve également des quantités importantes dans l'urine.

En 1927, ZONDEK et ASCHEIM en découvrent des quantités importantes dans l'urine des femmes enceintes et à un taux encore plus élevé dans celle des juments gravides.

Cependant, fait curieux, c'est chez le mâle que l'on rencontre cette hormone à son taux maximum; en effet, l'urine de l'étalon renferme 4 fois plus d'hormone par

litre, que celle de la femme enceinte, et le testicule de l'étalon serait l'organe qui contiendrait le maximum de folliculine (ZONDEK).

Fait plus surprenant encore, on rencontre cette hormone dans le règne végétal.

Comme nous le voyons, la source ovarienne de la folliculine est loin d'être la seule, et avec SÉGUY, on peut se demander jusqu'à quel point, la folliculine est une hormone ovarienne.

On peut schématiser ainsi le métabolisme de cette hormone : du liquide folliculaire ou des autres sources qu'elle possède dans l'ovaire, elle se répand dans le péritoine et dans le sang où elle forme des combinaisons encore mal connues avec les globules et le plasma. On la rencontre également dans le liquide céphalo-rachidien, où sa concentration serait même plus élevée que dans le sang ; elle est éliminée par les selles, la salive, le lait et surtout, comme nous l'avons déjà vu, par l'urine.

Malgré son absence de spécificité, la folliculine est l'hormone féminine primordiale, celle qui, de la puberté à la ménopause, préside à la vie génitale de la femme.

Son action est essentiellement « morphogène » ; elle re produit, chez la femme castrée, l'ensemble des modifications qui caractérisent la phase folliculaire normale.

Chez celle-ci en effet, elle provoque l'hyperplasie du myomètre utérin, que l'ovariectomie avait modifié et dont

le pouvoir contractile se trouve ainsi très augmenté; elle agit également sur la muqueuse utérine en y provoquant une prolifération caractéristique de l'épithélium et des glandes, en accroissant le diamètre des vaisseaux, et au niveau du col en activant les glandes qui, congestionnées, secrètent un liquide glaireux translucide. (SIMONNET et BRANDEVERS).

Ainsi, l'hormone folliculaire réalise un véritable « oestrus expérimental ». Par contre, elle ne peut déterminer la transformation prégravidique, c'est-à-dire la prolifération et la multiplication glandulaires qui appartiennent en propre à l'hormone du corps jaune.

La folliculine agit également sur les trompes, le vagin et les glandes mammaires qu'elle hypertrophie. A la puberté elle détermine la croissance des organes génitaux féminins, et l'apparition des caractères sexuels secondaires.

Cependant, bien que la folliculine préside au développement des organes génitaux secondaires de la femme, et bien que son injection corrige les troubles apportés par la castration, elle reste sans action excito-secrétoire sur l'ovaire; car seule l'hormone anté-hypophysaire peut déclencher la phase folliculaire.

Il a même été démontré que de fortes doses de folliculine déterminaient un certain degré d'atrophie ovarienne, avec arrêt de l'ovulation (LOEB et KÖUNTZ).

II. — *La lutéine ou progestine.* — La lutéine est l'hormone de la seconde époque du cycle menstruel. Elle est la plus particulariste de ces substances, car on la rencontre uniquement dans l'organisme féminin, et car les actions qu'elle déclenche ne peuvent être réalisées par aucune autre substance sexuelle, pas même la testostérone voisine. Elle est essentiellement l'hormone de la reproduction, de la nidation de l'œuf. Elle trouve son origine dans le corps jaune, c'est-à-dire dans la glande endocrine temporaire qui se forme dans le follicule vieilli, privé de l'ovule, le 15^e jour environ après le début des dernières règles.

Contrairement à ce que l'on pensait récemment encore, la lutéine et la folliculine ne sont pas des substances antagonistes, mais deux hormones, dont les actions successives provoquent la menstruation et permettent l'évolution de la grossesse.

Le rôle essentiel de la lutéine est la transformation de la muqueuse utérine, déjà hyperplasiée par la folliculine, en « endomètre prégravidique ». Sous son influence, l'endomètre prend un aspect tourmenté, les glandes de la muqueuse se dilatent, poussent dans la profondeur, se pelotonnent sur elles-mêmes, secrètent un liquide très riche en glycogène. A la coupe, la muqueuse présente un aspect « en dentelle » tout à fait caractéristique (ANCEL et BOUIN).

Cette hormone permet également la nidation et la nutrition de l'œuf (ALLEN et CORNER).

A côté de ces deux fonctions principales, la progestine a un double but : empêcher une nouvelle ovulation en inhibant les effets de l'hormone de maturation, et s'opposer aux contractions prématurées du muscle utérin.

L'hormone du corps jaune est plus étroitement spécifique que la folliculine; jusqu'à présent elle n'a pu être décelée que dans l'ovaire et peut-être aussi, dans le placenta humain. On ne peut la mettre en évidence dans l'urine de la femme enceinte.

Pour BUTENANDT elle serait transformée en prégnandiol et éliminée comme telle.

III. — *La testotérone.* — La testostérone est l'hormone mâle principale, homologue de la folliculine chez la femme.

Bien qu'elle n'ait été isolée que récemment, la réalité de la sécrétion interne du testicule était depuis longtemps soupçonnée.

Dès 1849, BERTHOLD DE GOTTINGER avait découvert son existence.

En 1928, MORRE, GALLACHER et KOCH préparaient déjà des extraits expérimentaux actifs. Mais ils se heurtèrent à cette difficulté que l'hormone mâle ne se trouve

qu'en très faible quantité dans le parenchyme testiculaire (il faut environ 100 kgs de testicule de taureau pour obtenir 10 milligrammes d'hormone).

C'est pourquoi la plupart des chercheurs tentèrent de l'isoler à partir de l'urine.

FUNCK et LOEWE avaient déjà démontré sa présence dans le milieu urinaire, mais c'est seulement en 1931 que BUTENANDT put isoler à partir de l'urine d'homme, un corps cristallisé ayant les propriétés physiologiques des extraits testiculaires qu'il nomma « androstérone », et dont la formule chimique devait être définitivement précisée par RUZICKA en 1934.

Cependant certains auteurs, utilisant le test de PEZARD, avaient remarqué qu'un extrait urinaire, renfermant le même nombre d'unités coq qu'un extrait testiculaire, avait une action inférieure à celle de ce dernier sur le développement des vésicules séminales; ils avaient également remarqué que l'extrait testiculaire était rapidement détruit par les alcalis alors que « l'androstérone » leur était réfractaire.

Ils en arrivèrent à émettre l'hypothèse que l'androstérone n'était peut-être pas la véritable hormone mâle, mais un produit de dégradation urinaire. C'est en 1935 que LAQUEUR, DAVID et FREUD annoncèrent qu'ils avaient obtenu à partir du testicule un corps cristallisé auquel ils donnèrent le nom de « testostérone » et dont ils établirent la formule chimique.

Quelques mois après, BUTENANDT en réalisait la synthèse à partir du cholestérol et déterminait, par expérimentation sur l'animal, le dosage exact de l'hormone en unités physiologiques.

Les propriétés physiologiques de l'hormone mâle sont mal connues.

Cependant, on a pu mettre expérimentalement en évidence son rôle sur les organes génitaux accessoires, sur le développement des caractères sexuels secondaires; elle commande la croissance, la différenciation et le fonctionnement de l'épididyme, du déférent, des vésicules séminales, de la prostate et des glandes de Cooper.

Elle semble également jouer un rôle important dans la genèse de l'instinct sexuel.

La sécrétion de l'hormone se ferait d'une façon continue chez l'homme, au moins durant la période de reproduction; il semble qu'elle est sécrétée journellement et qu'il n'y ait pas d'accumulation; *elle doit se trouver à une concentration suffisante dans l'organisme, pour maintenir les organes reproducteurs dans leur état normal* (FUNCK-HAROW). L'action de l'hormone serait proportionnelle à son taux dans le sang circulant (ANCEL et BOUIN).

On rencontre également la testostérone dans l'urine des femmes (LOUVET et VOSS-LAQUEUR); d'après WORNACK et KOCK l'urine des femmes enceintes en contiendrait autant que celle de l'homme. De même, nous l'avons

déjà vu, la folliculine existe à un taux important chez l'homme.

On ignore les relations existant entre ces deux hormones. Diverses théories ont été émises, mais le problème n'est pas encore résolu.

IV. — *Hormones gonadotropes.* — Les hormones gonadotropes sont secrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse; comme leur nom l'indique, elles jouent un rôle important dans l'activité sécrétoire des gonades ou glandes sexuelles.

Les relations de l'hypophyse et des gonades sont connues depuis longtemps.

BABINSKI d'abord et ensuite FROELICH décrivant le syndrome adiposo-génital, soulignaient l'importance de cette solidarité fonctionnelle, du point de vue clinique.

En 1927, les travaux de SMITH EVANS en Amérique, de ZONDEK et ASCHEIM en Allemagne apportèrent quelques précisions sur ces relations.

Les expériences d'ablation de l'hypophyse entraînent, chez la rate impubère, la persistance de l'infantilisme; chez la rate adulte, une atrésie ovarienne avec atrophie des composants du tractus génital et la disparition du cycle menstruel.

Par contre, implante-t-on une greffe de tissu anté-hypo-

physaire? : on constate chez l'animal impubère, une accélération de la croissance sexuelle. Les ovaires grossissent considérablement et présentent un nombre important d'ovules, par suite de l'hyperproduction des follicules, dont certains deviennent hémorragiques.

Chez l'animal adulte la greffe pituitaire entraîne l'apparition d'un grand nombre de follicules et de corps jaunes plus ou moins atypiques, car les follicules ne se rompent pas, mais forment des kystes qui se remplissent de cellules lutéiniques. En même temps, l'utérus présente des modifications de structure préparatoires à la nidation de l'œuf, tandis que les glandes mammaires se développent considérablement.

Si, au lieu d'employer la méthode des implantations on essaie de provoquer les mêmes phénomènes sécrétoires ovariens, par l'injection d'extraits hypophysaires, les résultats restent identiques, mais les différences observées, suivant les cas, nous conduisent à envisager l'existence éventuelle de deux hormones gonadotropes.

En effet, les modifications ovariennes varient suivant le mode de préparation des extraits: l'injection d'extraits hydro-solubles acides entraîne une maturation folliculaire intense, portant sur la plupart des follicules primordiaux. Par contre, un tel extrait ne provoque qu'une lutéinisation très discrète. Mais injecte-t-on des extraits alcalins non hydro-solubles? : on constate très peu de maturation fol-

liculaire, tandis que la lutéinisation est intense avec de nombreux corps jaunes vrais, et des corps jaunes atrésiques, liés à l'avortement lutéinique des follicules, dont les cellules thécales prolifèrent, emprisonnant l'ovule, en ces pseudo corps jaunes.

Ainsi donc, il était logique d'admettre l'existence de deux hormones hypophysaires : l'hormone A de maturation folliculaire; l'hormone B lutéinisante.

Dès le début ZONDEK et ASCHEIM admirent cette hypothèse, contre l'opposition très vive des unicistes, pour lesquels une seule hormone serait responsable des deux sortes de phénomènes.

Bien que cette dualité hormonale ne soit pas incontestable, il s'agit là, d'une hypothèse de travail particulièrement commode, d'ailleurs la dualité d'action des extraits hypophysaires acides et alcalins est incontestable, et il est fort probable que gonado-stimulines A et B existent réellement, mais elles sont, sans doute, de substances chimiquement très voisines.

L'apparition des hormones gonadotropes se ferait très précocement, elles persisteraient longtemps même passée la vie génitale; elles agissent directement sur les gonades, elles sont sans action sur les organes génitaux externes : « leur action nécessite la présence de l'ovaire ».

De même que l'ovaire, il semble que le testicule soit en

relation avec l'hypophyse, par l'intermédiaire de gonado-stimulines A et B.

Par quel mécanisme les gonado-stimulines agissent-elles sur les glandes sexuelles? Nous ne sommes pas fixés sur ce point. Il est probable que c'est par l'intermédiaire du sang.

V. — *Hormones placentaires.* — En 1928, ZONDEK et ASCHEIM découvrirent à partir de l'urine des femmes enceintes, des hormones gonado-stimulantes qu'ils appelèrent prolans A et B; car leur action sur l'ovaire leur parut analogue à celle des extraits hypophysaires. Ils leur attribuèrent une origine hypophysaire et fondèrent sur cette découverte, leur réaction de grossesse.

Actuellement, contrairement à la pensée des premiers expérimentateurs, il apparaît presque certain que les quantités considérables d'hormones gonado-stimulantes, qui apparaissent dans le sang et les urines dès le début de la grossesse, ne sont pas d'origine hypophysaire. C'est en réalité le tissu placentaire qui les secrète.

L'expérience montre en effet, que l'hypophyse ou tout au moins son lobe antérieur, devient de moins en moins gonado-stimulante à mesure que la grossesse s'avance, si bien qu'à partir du 5^e mois, le lobe antérieur implanté à l'animal se montre entièrement dépourvu d'action excito-ovarienne.

Pour SMITH, il existerait entre les prolans et les

gonado-stimulines une différence capitale: à savoir que le prolan est dépourvu d'action sur l'animal hypophysectomisé. Ces principes ne seraient donc vraisemblablement que des pro-hormones, n'ayant d'action stimulo-ovarienne, qu'en présence d'une dose catalytique d'hormone hypophysaire.

II. — L'EMPLOI DES HORMONES SEXUELLES CONTRE L'ASTHME

1° *Testostérone*. — A) En pratique, l'hormone mâle employée chez l'homme développe les organes génitaux externes, éveille les caractères sexuels secondaires, ranime les fonctions hormonales déficientes du fait ou d'une insuffisance constante, ou d'une affection chronique, ou de la ménopause masculine. Nous voyons ainsi ses indications chez le jeune garçon, l'homme adulte, l'homme « de la cinquantaine » (parfois de la quarantaine ou de la soixantaine) et chez le vieillard. Chaque fois que survient l'asthme — un asthme chronique, que nulle autre cause n'explique, et qui résiste aux médications habituelles du syndrome, même à celles dont l'action est uniquement symptomatique (et tel est le cas de la plupart des asthmes au bout d'un certain nombre d'années de maladie) — donc, chaque fois que chez un enfant aux alentours de la puberté, chez un adulte aux fonctions sexuelles amoin-

dries (déficiences congénitales, et déficiences acquises), ou chez un homme âgé on est en présence d'un asthme sévère qui dure ou qui s'aggrave, et qu'on a épuisé la liste des thérapeutiques classiques, et qu'aucune autre cause — répétons-le — ne peut être mise en évidence, ou alors même qu'une autre cause (hyperthyroïde, diabète, sclérose pulmonaire, lésions des voies respiratoires supérieures) a été mise en évidence, sans que le traitement dirigé contre elle ait entraîné la moindre amélioration positive ou durable, il y a le plus grand intérêt à recourir à la thérapeutique par les sels de testostérone, en particulier le propionate, et à injecter deux fois par semaine 25 ou 50 milligrammes de cette substance, qu'on ne craindra pas de renouveler aussi longtemps que l'on ne constatera pas une amélioration non seulement évidente, mais prolongée, mais constante, et dans un très grand nombre de cas on sera récompensé non seulement parce que l'on obtiendra un succès remarquable là où, jadis, on n'avait obtenu que des déceptions renouvelées mais aussi parce que le soulagement sera généralement très rapide, déjà net après la 2^e ou 3^e injection, et contrastera ainsi presque d'emblée, au témoignage du malade lui-même, avec la vanité des thérapeutiques entreprises jusqu'ici. Chez le jeune garçon, pendant la seconde enfance, on devra, en l'absence de toute autre cause ou après l'échec des médications habituelles, recourir pareillement, pour le plus grand bien, généralement, de ce jeune asthmatique souvent déjà très

découragé, d'abord à l'hormone gonadotrope, et si les résultats ne sont pas nets, au propionate de testostérone à la dose de 10 milligrammes répétée trois fois par semaine pendant un mois environ, parfois un peu plus. Nous avons dit que là encore, et bien que la puberté soit encore lointaine, on récoltera souvent des triomphes éclatants.

B) La testostérone neutralise l'action de la folliculine. A ce titre, elle trouvera *chez la femme*, une indication fondamentale dans le traitement de l'asthme créé par un état d'hyperfolliculinie. On sait qu'il n'est pas toujours aisé de reconnaître cet état d'emblée, et que les signes de laboratoire, qui permettraient d'affirmer son existence avec un maximum de probabilités, sont d'une étude qui limite pratiquement leur emploi à un petit nombre de circonstances. En pratique, on s'efforcera donc de se fonder surtout sur les signes cliniques en cherchant, par un interrogatoire très précis, à retrouver, dans l'histoire des cycles menstruels de la malade, un ou deux des éléments caractéristiques de ce syndrome, tels qu'ils se retrouvent nettement dans le tableau schématique des formes complètes et pures : exagération des troubles (et, ici notamment de l'asthme) *vers le 14^e jour* après le premier jour des règles précédentes; tension des seins à la même époque; sensation d'être à l'étroit dans les vêtements; petites pertes glaireuses dans l'intermenstruum; apparition d'un cortège de malaises génitaux et viscéraux pendant les 10 jours qui

précèdent les époques, et sédation presque immédiate dès le premier ou le second jour de l'écoulement; règles douloureuses, abondantes, prolongées, etc... On se souviendra pourtant qu'aucun de ces éléments n'est constant, et en particulier qu'il est des hyperfolliculiniques qui ne souffrent jamais, ou dont les perturbations hormonales se cachent souvent sous le masque d'une hypoménorrhée, voire même d'une aménorrhée... On conçoit qu'il sera alors très difficile de faire le départ, d'emblée, entre l'hyper-folliculinie et l'insuffisance ovarienne dont les tableaux apparents se confondent. On en sera réduit à tâtonner, en jouant la carte la plus probable, et, pour cela, en se fondant sur le test qui, sans comporter de valeur absolue, possède en lui-même le minimum d'erreurs: la date précise de l'apparition de troubles cliniques. L'asthme survient-il, ou s'il est constant, subit-il un paroxysme au moins 10 jours avant l'apparition de la période menstruelle? On devra expérimenter la testostérone et non la folliculine, quitte à remplacer celle-là par celle-ci, quand l'amélioration ne sera pas nette dès la 2^e ou 3^e semaine de l'application du traitement. C'est en effet, l'un des précieux avantages des thérapeutiques hormonales que de donner presque tout de suite la preuve de leur efficacité ou, au contraire, de leur impuissance.

Sauf à la ménopause où de fortes doses seront parfois nécessaires, il sera inutile, et selon nous, il sera même dangereux de recourir aux ampoules de 25 milligrammes de

testostérone. En pratique la quantité de 10 milligr. sera chez la femme la meilleure, et devra être administrée trois fois par semaine à des dates qui seront variables suivant les circonstances cliniques.

Chez les femmes réglées, pour lesquelles il y a, semble-t-il, le plus grand intérêt à respecter la première phase de l'intermenstruum, c'est-à-dire celle qui précède la ponte ovulaire, on n'entreprendra le traitement que 14 jours après le 1^{er} jour des règles précédentes, et on les continuera jusqu'à la veille immédiate des prochaines menstrues. Le rythme sera facile à administrer si les règles surviennent à date fixe.

Chez les femmes dont les règles seront irrégulières ou trop rapprochées, l'administration de l'hormone mâle sera beaucoup plus difficile à placer dans le temps. On tâtonnera en pratiquant la première injection plus tôt, généralement vers le 6^e jour qui suivra le premier jour des époques, et l'on agira avec prudence, en ne donnant, par exemple, qu'une dose de 10 milligr. au cours de la première semaine.

A la ménopause, on suivra le même rythme, en se souvenant que si les résultats ne sont pas rapides, et si bien entendu l'hyperfolliculinie est certaine (accroissement ou répétition plus fréquentes des crises à la suite de l'administration de folliculine) on ne devra pas hésiter à recourir à des doses plus fortes, par exemple à 25 milligr. que

l'on répétera trois fois par semaine jusqu'à la constatation, généralement rapide, d'une importante amélioration.

Chez la femme très jeune, soit à la puberté, soit dans les années qui suivent immédiatement cette époque, il y aura intérêt à traiter l'asthme hyperfolliculinique par des injections de lutéine moins brutales que les injections de testostérone à cet âge. On n'hésitera pas cependant à recourir à l'hormone mâle, après l'échec de l'hormone du corps jaune. On choisira alors des doses de 5 milligr. répétées trois fois par semaine.

Les asthmes qui surviendront pendant la grossesse et feront partie d'un cortège hyperfolliculinique seront, nous le savons, assez rares, car, dans la plupart des cas, les troubles viscéraux fonctionnels, aussi bien que les signes dits « sympathiques » contemporains des premières semaines de la gestation, signifieront une déficience de l'hormone du corps jaune dont les quantités ne parviendront pas spontanément à lutter efficacement contre un excès de folliculine ou vice-versa. On combattra dès lors l'asthme ou les autres troubles par des injections de progestine, ou, si l'on veut, par des injections d'hormones gonadotropes destinées à ranimer, au moins théoriquement, la production du corps jaune et de sa fonction sécrétoire.

Si nous nous sommes étendus longuement sur la testostérone, c'est parce que son étude nous donnait le moyen de puiser non seulement ses indications et son rythme

d'administration, mais aussi ses contre-indications et par suite les circonstances où elle doit être remplacé soit d'emblée, soit après quelques tâtonnements par la folliculine, par la progestine ou par les hormones gonadotropes. Avant d'aborder l'étude ainsi facilitée de ces autres substances thérapeutiques, il ne nous reste plus qu'à préciser deux points :

A) Il existe deux sels de testostérone, le propionate et l'acétate. Il est classique de dire que le premier s'adresse surtout aux malades à stimuler et à développer, c'est-à-dire aux hommes, et le second principalement aux sujets dont on cherchera à supprimer les états congestifs, donc les femmes. En pratique, avec CHOUINARD, avec DURET, nous répéterons que cette distinction n'a pas grande importance. La plupart de nos essais chez les femmes ont été, comme les leurs, entrepris avec le propionate de testostérone, et sans le moindre inconvénient.

B) Chez les femmes, les résultats — si l'indication est bien choisie — seront généralement rapides. Dès le premier mois de l'application du traitement, on observera une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises. Ce fait nous paraît si constant que nous n'hésitons pas, s'il en est autrement, à remplacer, le mois suivant, la testostérone par la folliculine, ou l'hormone gonadotrope. Au bout de combien de temps le succès sera-t-il définitif? Tout sera espèce clinique, mais nous pensons qu'il suffira

généralement de deux à trois mois de traitement. Il n'y aura du reste aucun avantage à prolonger plus longtemps l'administration de l'hormone mâle, et pour la raison que, suivant la loi de l'alternance (CHIRAY, MOLLARD et MASCHAS, MOLLARD, Lucien LÉGER et MASCHAS) il arrive souvent qu'une hormone sexuelle trop longtemps injectée reproduit le trouble qu'elle a tout d'abord supprimé et qui doit alors être combattu par l'administration systématique de l'hormone antagoniste. Nous nous sommes déjà expliqué sur ce point. Mieux vaudra donc, une fois le succès obtenu, abandonner le traitement hormonal (et ceci est vrai pour la folliculine autant que pour la testostérone) quitte à la reprendre au bout d'un certain nombre de mois, si l'on constate alors une tendance de l'organisme à présenter à nouveau des crises d'asthme plus ou moins évidentes. Le traitement tiendra à nouveau ses promesses, comme on a pu le constater à la lecture de plusieurs de nos observations.

2° *Folliculine.* — A) *Chez la femme* l'indication majeure de cette hormone réside avant tout dans l'insuffisance absolue ou relative de folliculine, soit au cours du cycle menstruel, soit au moment de la puberté, de la ménopause ou après castration. Il est également une autre indication qui se confond d'ailleurs avec la précédente: l'insuccès du traitement d'épreuve par l'hormone mâle,

ou l'inversion des effets produits par cette substance après des mois d'administration régulière.

La contre-indication formelle est l'existence d'un syndrome d'hyperfolliculinie.

Le benzoate de di-hydrofolliculine ou benzoate d'oes-tradiol s'administre soit par la voie intra-musculaire, soit par la voie buccale.

Par la voie intra-musculaire, on recourt en général, aux doses de 1 milligr. (10.000 U. I.) ou de 5 milligr. (50.000 U. I.).

La dose de 1 milligr., la plus généralement employée est administrée par séries menstruelles de 5 à 6 injections faites à 2 à 3 jours d'intervalle l'une de l'autre.

La dose massive de 5 milligr. convient mieux lorsque la régularité des piqûres ne peut être assurée ou lorsqu'on veut obtenir un effet rapide et important, ou quand on est en face d'un asthme de la ménopause naturelle ou chirurgicale. Elle est répétée, suivant les cas, au bout de 5 à 10 jours.

Les préparations destinées à la voie buccale se présentent sous forme de gouttes ou de comprimés dont l'efficacité est beaucoup moindre. Elles ne nous paraissent utiles que pour maintenir les résultats obtenus par les injections une fois que les troubles hypofolliculiniques se sont amendés.

Il faut alors donner en moyenne une dose quotidienne

correspondant à 0 mg. 1 ou 1.000 U. I. pendant 10 à 14 jours consécutifs.

L'administration de folliculine doit correspondre à des dates fixes du cycle menstruel. Il faut avant tout respecter le jeu physiologique de l'ovaire. C'est ainsi que l'on appliquera ce traitement pendant la phase de maturation folliculaire s'étendant dès le début des dernières règles jusque vers le 14^e jour suivant.

S'il est facile d'appliquer ce principe chez les femmes régulièrement réglées, il en va autrement s'il s'agit d'irrégularités importantes du cycle ou dans les aménorrhées. Dans le dernier cas, on s'efforcera de répéter la date présumée de la menstruation, en recherchant l'existence des manifestations dites « d'équivalence ».

Chez les jeunes femmes castrées ou ménopausées, on peut injecter le produit, sans tenir compte du principe précédent. On se basera surtout sur les circonstances d'apparition des troubles qu'on se propose de combattre. Le problème de la durée du traitement se pose dans les mêmes termes que pour la testostérone.

Enfin, citons brièvement les accidents thérapeutiques que l'on observe uniquement lorsque l'indication du traitement est erronée. Dans ce cas, l'injection du produit entraîne des malaises, des vertiges, des poussées fébriles, des accidents congestifs, ou même provoque une crise d'asthme (voir observation n° VII).

De même que pour la testostérone, la prolongation inopportune du traitement est susceptible d'entraîner la réapparition des troubles passagèrement améliorés.

B) Chez l'homme, les indications de la folliculine sont encore mal connues. La plupart des auteurs les ignorent. Une de nos observations (observation n° X)V nous enseigne pourtant son efficacité éventuelle, et nous permet d'entrevoir avec H. MOLLARD, L. LÉGER et H. MASCHAS, l'ouverture prochaine de nouveaux chapitres de l'endocrinologie sexuelle mâle. En pratique on fera dans les cas sévères 3 injections de 1 milligr. de folliculine par semaine pendant trois semaines, et dans les cas plus bénins on se contentera d'administrer des comprimés. Les inconvénients seront, quoi qu'on puisse en penser, minimes, sensation de gêne dans les seins, athénie passagère, etc...

3° *Lutéine*. — Il est toujours délicat de dépister en clinique une insuffisance de la sécrétion du corps jaune. Le syndrome d'hypolutéine n'a pas, en effet, des caractéristiques aussi nettes que le syndrome d'hypofolliculinie. On sait pourtant, que pour certains auteurs (BENDER) des manifestations similaires survenant entre le 3^e et le 2^e jour qui précèdent les règles, seraient en rapport avec une hyposécrétion de corps jaune. C'est alors qu'il conviendrait surtout d'instituer le traitement lutéinique.

D'autre part, il existe un antagonisme relatif entre les deux hormones ovariennes. Cette notion, établie expérimentalement, nous a conduit à essayer des injections de lutéine dans des états d'hyperfolliculinie. Cette thérapeutique s'avéra efficace. C'est pourquoi il nous semble que, dans une certaine mesure, on peut rapprocher les effets thérapeutiques de la lutéine de ceux de la testostérone. Avec toutefois cette réserve que leur activité est nettement inférieure à celle de l'hormone mâle, du moins dans la plupart des cas.

En troisième lieu, la lutéine trouve une indication dans l'échec imprévisible des autres hormones sexuelles : testostérone ou folliculine. Nous ne chercherons pas à expliquer ces faits, nous nous bornerons à supposer qu'ils répondent à une carence fonctionnelle du corps jaune, encore inaccessible à nos méthodes diagnostiques.

Enfin, et nous l'avons dit plus haut, la lutéine rencontre son *indication fondamentale dans les accidents contemporains des premières semaines de la grossesse*. C'est elle, non pas une autre hormone, qu'il faut alors administrer, quitte en cas d'échec à lui substituer la médication gonadotrope. Comme la folliculine, la lutéine s'administre soit par la voie parentérale, soit par la voie buccale, sous une forme dérivée.

Nous faisons en général des injections intra-musculaires de 5 ou 10 milligr. d'hormone pure, à raison de 4 à 6 par mois, une tous les deux jours. Les comprimés pour

la voie buccale, dosés à 5 et 10 milligr. peuvent, en cas de nécessité, remplacer les injections mais il est alors indispensable de quintupler les doses pour obtenir un résultat théoriquement identique.

Les dates d'application du traitement dépendent de la connaissance du cycle menstruel physiologique.

Comme la testostérone, la lutéine doit être prescrite dans la 2^e moitié de l'intermenstruum, soit du 14^e jour après le début des règles jusqu'à la veille des règles suivantes.

Comme pour les autres hormones sexuelles, les seuls malaises que l'on puisse enregistrer sont ceux d'une indication mal posée. Ils n'ont d'ailleurs jamais eu, chez nos malades la moindre gravité.

Pendant la grossesse on administrera la lutéine trois fois par semaine jusqu'à la sédation totale des accidents ou malaises.

4° *Hormones gonadotropes.* — On doit expérimenter les hormones gonadotropes chez 2 groupes d'asthmatiques : chez les enfants dont le développement est insuffisant, dont la puberté ne se dessine pas, ou qui sont ectopiques ; chez les adultes dont le poids, la taille et les organes génitaux ont gardé un certain degré non pas d'insuffisance mais d'*infantilisme*. A plusieurs reprises, nous

avons vu les hormones gonadotropes triompher d'un de ces types d'asthme comme de l'autre, alors que nous avons vu échouer, préalablement, chez les mêmes malades la folliculine, la progestine et la testostérone (voir en particulier l'observation n° VI). Inversement, on se souviendra que les hormones ovariennes ou testiculaires réussissent parfois beaucoup mieux que les hormones gonadotropes. Ici tout est problème de tâtonnement, ou comme nous venons de l'écrire *d'expérimentation* clinique. Une expérimentation renouvelée pour chaque malade.

Avant la puberté il faut faire de longues séries d'injections d'hormones gonadotropes : trois injections par semaine de 400 unités internationales pendant une période de trois mois. Si l'on est en face d'une jeune adulte réglée, mais de type un peu infantile, on administrera les hormones gonadotropes pendant les deux premiers septénaires, au rythme d'une injection tous les deux jours.

5° *Traitements mixtes.* — Il peut arriver que l'on soit obligé d'associer différentes hormones : ainsi l'aménorrhée secondaire mérite parfois l'administration successive d'hormone gonadotrope et de folliculine ; certains retards de développement, l'empli combiné d'hormone gonadotrope et de testostérone ou de folliculine, etc...

CONCLUSIONS

1° Depuis longtemps on soupçonne des relations entre Asthme et Glandes endocrines. Mais le sens de ces relations n'a pas encore été précisé. La découverte des hormones qui permet d'étudier les troubles endocriniens dans leur intimité, donne aussi le moyen de préciser ces relations entre l'asthme et les glandes endocrines.

2° L'étude des hormones sexuelles est à ce point de vue particulièrement intéressante d'abord parce que l'asthme a de nombreux rapports chronologiques avec les troubles menstruels ou les phases importantes de la vie génitale de la femme et aussi de l'homme pour moins évidentes qu'elles paraissent; ensuite parce que d'autres syndromes récidivants comme lui ou comme lui souvent rebelles au traitement classique sont améliorés par les hormones sexuelles à condition que celles-ci soient orientées dans un sens judicieux.

3° Nous apportons des observations cliniques de malades qui tous étaient des asthmatiques anciens et inacces-

sibles aux thérapeutiques étiologiques les plus diverses, voire à la thérapeutique symptomatique. Presque toujours et alors même que dans certains cas le lien entre cet asthme et les fonctions hormono-sexuelles échappe aux schémas habituels, l'injection d'hormone a provoqué une sédation rapide de crises, puis leur espacement et finalement leur disparition. Cette étude a porté sur des enfants aussi bien que sur des adultes de l'un et l'autre sexe.

4° L'expérience acquise au cours de ces recherches nous a montré que le traitement hormonal susceptible d'améliorer un asthme, était tantôt la thérapeutique d'une hyposécrétion, tantôt celle d'une hypersécrétion. On peut donc concevoir des asthmes liés aussi bien à une hyposécrétion qu'à une hypersécrétion quelque soient l'âge et le sexe du malade. Cela revient à dire que le déséquilibre hormonal en soi importe infiniment plus que le sens de déséquilibre.

5° Quelle peut être la place de ce déséquilibre hormono-sexuel dans le mécanisme pathogénique de la crise d'asthme? Pour nous ce mécanisme suppose trois facteurs :

une épine irritative rhino-broncho-pulmonaire;

une circonstance déclenchante: perturbation atmosphérique, émotion, réactogène...

et une qualité particulière du système végétatif qui

est hypersensible et, de ce fait, réagira avec violence.

Cette anomalie de l'excitabilité vago-sympathique est fonction du tempérament propre du malade, lequel dépend pour une grande part de sa personnalité endocrinienne et des troubles qu'elle peut présenter.

Un traitement par les hormones agit probablement sur le système neuro-végétatif en modifiant le terrain endocrinien.

On peut donc penser que le déséquilibre hormonal dont la correction amène la guérison de l'asthme provoque ce syndrome respiratoire en rendant le système neuro-végétatif sensible à des causes que sa souplesse et son balancement lui permettraient d'amortir facilement chez un sujet normalement équilibré.

Il va sans dire que les perturbations hormono-sexuelles ne sont pas les seules perturbations hormonales susceptibles de déclencher l'asthme et inversement que l'asthme n'est pas le seul syndrome susceptible d'être déclenché par une perturbation hormonale.

L'étude que nous venons d'entreprendre donne un exemple nouveau d'une pathologie qui se constitue : la pathologie hormo-neuro-viscérale où l'altération des organes tient moins de place que les troubles de leur fonctionnement.

6° En pratique, le traitement par les hormones sexuel-

les sera souvent précieux. Il nécessitera la connaissance des différentes hormones dont le choix, le mode et la durée d'administration varieront suivant chaque cas particulier, tout en étant soumis pour chaque cas à des règles bien définies qui en facilitent l'application.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
CHIRAY

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- ALICE (C.). — Asthmes d'origine ovarienne. (*Bulletin Médical*, 7 décembre 1935, p. 845.)
- BEZANÇON. — Evolution de nos connaissances dans l'asthme. (1^{er} Congrès International du Mont-Dore, 1932, p. 5.)
- BONAFOS & LAFFONT. — A propos des crises d'asthme gravidotérique récidivant. (Société d'obstétrique et de gynécologie d'Alger, 8 février 1936.)
- CAPANI (Bari). — Le traitement de l'asthme bronchique, par l'hormone gonadotrope de ZONDEK (Prolan). (*Clinica-Médica Italiana*, mai-août 1939.)
- CAHANE (M.) & CAHANE (T.). — Le rôle des glandes endocrines dans le syndrome asthmatique. (*Revue française d'endocrinologie*, octobre 1939.)
- CHELESNYAK (M.-C.) & ROSEN. — Naso génital relationship. *Endocrinology*, 1938-23-58.
- CHIRAY (M.), MOLLARD (H.) & DURET (M.). — Asthme et perturbations des sécrétions hormonales de l'ovaire. (*Presse Médicale*, 14-17 février 1940.)
- CHIRAY (M.) & MOLLARD (H.). — Les sels de testostérone

dans le traitement des poussées menstruelles des tuberculeuses pulmonaires. (*Presse Médicale*, 6 mai 1939.)

CHIRAY (M.), MOLLARD (H.) & MASCHAS (H.). — Spasmes digestifs et perturbations endocriniennes. (*Presse Médicale*, sous presse.)

CHIRAY (M.), MOLLARD (H.), MASCHAS (H.) & KIPFER (M.). — Endocrinoses et poussées endocriniennes. (*Presse Médicale*, sous presse.)

CHOUINARD. — Les manifestations viscérales de l'hyperfolliculinié. (Thèse de Paris, 1939.)

CLAUDE (F.) & ALLEMANY-VALL. — Asthme et menstruation. (*Presse Médicale*, 11 mai 1938.)

CLAUDE (F.) & ALLEMANY-VALL. — Asthme et menstruation. (*Revue Pratique de biologie appliquée*, juillet 1938.)

DEBIDOUR. — Asthme et le molimen cataménial. (*Annales de la Société d'hydrologie et de climatologie*, 1939.)

DELANOE (Mme). — Considérations sur un cas d'asthme par dysfonction ovarienne. Traitement étiologique. Guérison. (*Maroc Médical*, 15-10-1937.)

DUDAN (A.). — Considérations pathogéniques et thérapeutiques sur l'asthme. (*Praxis*, juin 1939.)

DURET (A.). — La tuberculose de la femme. (Thèse de Paris, 1941.)

DREYFUSS (Gilbert), MATHIVAT & WIMPHEN. — Le syndrome hyper-folliculinique, son traitement par les injections d'hormone lutéinique. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 juillet 1936.)

DREYFUS (Gilbert). — De l'insuffisance ovarienne à l'hyperfolliculinie. (*Monde Médical*, 15 mai 1937.)

DREYFUS (Gilbert). — Opothérapie lutéinique et folliculinothérapie massive (hypophyso-frénatrice) dans certains troubles post-ménopausiques. (*Monde Médical*, 1^{er}-15 août 1938.)

DE GENNES. — Traitement du terrain asthmatique. (Rapport au Congrès du Mont-Dore, 1932, p. 286.)

GUTMANN. — Syndromes douloureux de la région épigastrique. (G. DOIN.)

HAIBE (A.). — Le facteur endocrinien dans l'asthme infantile et juvénile. (*Le Scalpel*, 24-12-1938.)

HOSCASON (A.-S.). — Rhinorrhée vaso-motrice avec asthme associés à la menstruation. (*Brit. Méd. Journ.*, 1^{er} oct. 1938, p. 703.)

KAUFMANN. — Contribution à l'étude du traitement de l'asthme folliculinothérapie. (Thèse de Paris, 1939.)

KLOTZ (A.). — Fosses nasales et ovaires. (*Presse Méd.*, 23 déc. 1936.)

LAFITTE & GUTTIÈRES. — Sur un cas d'asthme ovarien guéri par l'opothérapie testiculaire. (*Bull. Méd.*, 8 juin 1940.)

LÉVI (Léopold). — Pathogénie de l'asthme thyroïdien et ovarien. (*Arch. Gén. de Médec.*, 1912.)

MARANON. — De l'asthme endocrinien. (1^{er} Congrès Inter. du Mont-Dore, 1932, p. 435.)

MARANON. — L'âge critique (Alcan, 1934.)

- MOLLARD (H.) & DURET (M.). — Une démonstration expérimentale de l'action du terrain sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire. (*Revue de la tuberculose*, janvier-février 1941, pp. 41-44.)
- MORTINIER (H.), WRIGHT (R.-P.) & COLLIP (J.-B.). — The effect of the administration of the oestrogenic hormones on the nasal mucosa of the monkey. (*Canad. Med. Assoc. Journ.*, 1936, p. 503, et déc. 1936, p. 615.)
- MORTINIER (H.), WRIGHT (R.-P.), BACHMAN (C.) & COLLIP (J.-B.). — Effect of the oestrogenic hormones administration upon nasal mucous membrane of the monkey. (*Proc. Soc. Exp. biol.*, 1936.)
- MOUNIER-KUHN (P.). — Asthme et glandes endocrines. (Thèse Lyon, 1926.)
- MOUNIER-KUHN (P.) & PÉROU (R.). — Otorhino-laryngologie et l'appareil génital féminin. (*Gazette des Hôpitaux*, 3 juin 1933.)
- PIGEAUD & CONTAMIN. — Etat de mal asthmatique simulant la granulie chez une femme enceinte. (*Soc. Nat. Méd.*; et *Sciences Méd. Lyon*, 19 février 1936.)
- RICHEL. — Allergie. Coryza. Menstruation from ovaican. (*Annales Inter. Méd.*, 9-9-1929.)
- SÉDILLOT (J.). — L'asthme. Sa pathogénie. Son traitement. (Un volume chez Arnette, 1934.)
- WIDAL, ABRAMI & DE GENNES. — Asthme et troubles thyro-ovariens. (*Presse Médicale*, 1922.)

TABLE DES MATIERES

Historique	15
Le point de départ de nos recherches	19
Observations cliniques	21
Le Bilan de ces recherches	55
Interprétation pathogénique	61
L'Asthme aux différents âges de la vie	71
1. L'Asthme infantile	74
2. L'Asthme à la puberté	82
3. L'Asthme au stade de maturité sexuelle	88
4. L'Asthme pendant la grossesse	110
5. L'Asthme à la ménopause	115
6. L'Asthme chez les femmes castrées	121
7. L'Asthme après la ménopause	122
Le traitement de l'Asthme par les hormones sexuelles	129
Conclusions	157
Bibliographie	161

